

Diplomarbeit

**Der Effekt der „Low-Level-Light-Therapie“ auf
Histamin induzierten Juckreiz bei gesunden
Proband*innen**

eingereicht von

Heike Sabine Schulze-Bauer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr. Helmar Bornemann-Cimenti, MSc MBA

und

OÄ Dr. Kordula Lang-Ilievich, MSc

Graz, 12.05.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 12.05.2023

Heike Sabine Schulze-Bauer eh.

Danksagungen

Großer Dank gebührt meinen Betreuern und Mentoren, Priv.-Doz. Dr. Helmar Bornemann-Cimenti und Dr. Kordula Lang-Ilievich, die mir die Türen zum wissenschaftlichen Arbeiten öffneten und mir dabei jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ein besonderer Dank gilt meinem Bruder, für das Korrekturlesen meiner Diplomarbeit und seiner uneingeschränkten Hilfsbereitschaft.

Abschließend möchte ich meinen Eltern danken, die mich tagtäglich inspirieren und von nah und fern stets unterstützen.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	2
Danksagungen	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungen und deren Erklärung	7
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	10
Abstract	11
Zusammenfassung	12
1. Einleitung	13
2. Grundlagen	15
2.1. Histamin	15
2.1.1. Synthese, Regulation und Metabolismus von Histamin	15
2.1.2. Histamin-Rezeptoren und deren Rolle in der Juckreizentstehung	17
2.2. Mucunain	21
2.3. Juckreiz	22
2.3.1. Klassifizierung von Pruritus	22
2.3.2. Pruritogene Mediatoren	24
2.3.3. Rezeptorvermittelte Signalwege des Juckreizes über spezifische Nervenfasern.....	27
2.3.4. Weiterleitung und zentrale Verarbeitung von Juckreizsignalen	30
2.4. Juckreizbedingte Dysästhesien.....	32
2.4.1. Alloknese	32
2.4.2. Hyperknese	32
2.4.3. Mechanismus	32
2.5. Low-Level-Light/Laser-Therapie	33

2.5.1. Mechanismen der LLLT	34
2.5.2. Lichtquellen	37
2.5.3. Dosimetrie	37
2.5.4. Biphasisches Ansprechen der Dosis	38
3. Methodik	40
3.1. Proband*innenrekrutierung und Aufklärung	40
3.2. Einschlusskriterien	40
3.3. Ausschlusskriterien	41
3.4. Randomisierung / Verblindung	41
3.5. Juckreizmodelle	41
3.5.1. Histamin Modell	41
3.5.2. Mucuna-pruriens-Modell	42
3.6. Low-Level-Light-Bestrahlung	42
3.7. Ablauf	42
3.8. Parameter	43
3.8.1. Intensität des Juckreizes	43
3.8.2. Flareareal	43
3.8.3. Hauttemperatur	43
3.8.4. Alloknese	43
3.8.5. Hyperknese	43
3.8.6. Zeitliche Abfolge	44
3.9. Statistik	44
3.9.1. Sample Size	44
3.9.2. Statistische Auswertung	44
3.10. Datenschutz	44
3.11. Risiko/Nutzeneinschätzung	44
3.11.1. Risiken	44
3.11.2. Nutzen	45
3.11.3. Bewertung von Nutzen und Risiken	45

4. Ergebnisse	46
5. Diskussion	51
6. Schlussfolgerung und Zukunftsperspektive	53
7. Limitationen	54
8. Literaturverzeichnis	55

Abkürzungen und deren Erklärung

ATP	Adenosintriphosphat
B1R	Bradykinin-1-Rezeptor
B2R	Bradykinin-2-Rezeptor
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
BNP	natriuretisches Peptid vom B-Typ
bzw.	beziehungsweise
C ₅ H ₉ N ₃	Strukturformel von Histamin
Ca ²⁺	Kalziumion
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CCO	Cytochrom c-Oxidase
CMH	mechano-heat-sensitive C-fiber
CMi	mechano-insensitive C-fiber
DAO	Diaminoxidase
DRG	dorsal root ganglion
GRP	Gastrin-releasing-Peptid
GRPR	Gastrin-releasing-Peptid-Rezeptor
HDC	L-Histidin-Decarboxylase
HNMT	Histamin-N-Methyltransferase
HPT	Hitzeschwelle
HR ₁	Histamin-Rezeptor-Subtyp 1
HR ₃	Histamin-Rezeptor-Subtyp 3
HR ₂	Histamin-Rezeptor-Subtyp 2
HR ₄	Histamin-Rezeptor-Subtyp 4
Hz	Hertz
IL	Interleukin
JAK	Januskinase
LLLT	Low-Level-Lichttherapie
LT	Leukotrien
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinasen
MPT	mechanischen Schmerzschwelle
Mrgprs	Mas-verwandten-G-Protein-gekoppelten Rezeptoren
mW	Milliwatt
mW/cm ⁻²	Milliwatt pro Quadratzentimeter
NADH	Nicotinamidadenindinucleotid
NGF	Nervenwachstumsfaktor
NIR	Nahinfrarot
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
nm	Nanometer
NO	Stickstoffmonoxid
NPRA	transmembraner Natriuretisches-Peptid-Rezeptor-A
NT	Neutrophin
ÖH	Österreichische Hochschülerinnen- und Hochschülerschaft
PAR	Proteasen-aktivierte-Rezeptoren
PBMT	Photobiomodulation
PKC	Proteinkinase C
ROS	reaktive Sauerstoffspezies

SP Substanz P
STAT Signal Transducers and Activators of Transcription
STT Tractus spinothalamicus
TNF- α Tumornekrosefaktor-alpha
TRPA1 Transient-Rezeptor-Potential-Kationenkanals A1
TRPV1 Transient-Rezeptor-Potential-Vanilloid 1
TSLP thymic stromal lymphopoietin
z.B. zum Beispiel
ZNS zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Box-Plot-Diagramm für VAS-Werte. Die Plots zeigen jeweils die Differenz zwischen den Messungen vor und nach der Low-Level-Light- bzw. der Scheinbehandlung im Histamin- bzw. Mucuna-pruriens-Modell..... 48
- Abbildung 2: Box-Plot-Diagramm für Alloknesie. Die Plots zeigen jeweils die Differenz zwischen den Messungen vor und nach der Low-Level-Light- bzw. der Scheinbehandlung im Histamin- bzw. Mucuna-pruriens-Modell..... 49
- Abbildung 3: Box-Plot-Diagramm für Hyperknesie. Die Plots zeigen jeweils die Differenz zwischen den Messungen vor und nach der Low-Level-Light bzw. der Scheinbehandlung im Histamin- bzw. Mucuna-pruriens-Modell..... 50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten der Studienteilnehmer*innen	47
Tabelle 2: Ergebnisse der Untersuchungen, dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung. Die Werte entsprechen der Differenz zwischen den Messungen vor und nach der Low-Level-Light-Therapie bzw. der Scheinbehandlung im Histamin- bzw. Mucuna-pruriens-Modell.....	47

Abstract

Low-Level-Light therapy (LLLT), a method of photobiomodulation (PBMT), works with a wavelength that allows a much higher level of penetration than UV light and is described in the literature as having no side effects. An effect on postoperative and chronic pain has already been demonstrated. Chronic itch, by analogy with chronic pain, is equally commonly associated with somatosensory abnormalities such as itch-associated dysesthesias, mechanical alloknesia, and hyperknesia. Itch models can be divided into histamine-induced and nonhistamine-induced. To date, there has been no structured investigation of the antipruritic effect of LLLT, and the extent to which the itch-inducing mechanism has an influence on the susceptible efficacy of LLLT is also an open question.

The aim of this study was to analyze under controlled conditions, the possible influence of LLLT on both histaminergic and nonhistaminergic pruritus, alloknesia, and hyperknesia with regard to a potential nonpharmacological antipruritic therapeutic method. Our data support the efficacy of LLLT as a nonpharmacologic method that could be useful in treating pruritus. If we consider the occurrence of alloknesia or dysknesia in analogy to allodynia and dysesthesia as a sign of central sensitization, which occurs primarily in chronic processes, it is also reasonable to assume that this procedure could be used in chronic pruritus.

Zusammenfassung

Die Low-Level-Lichttherapie (LLLT), eine Methode der Photobiomodulation (PBMT), arbeitet mit einer Wellenlänge, die eine viel höhere Eindringtiefe als UV-Licht ermöglicht, und wird in der Literatur als nebenwirkungsfrei beschrieben. Eine Wirkung auf postoperative und chronische Schmerzen wurde bereits gezeigt. Chronischer Juckreiz ist in Analogie zu chronischem Schmerz ebenso häufig mit somatosensorischen Auffälligkeiten wie juckreizassoziierten Dysästhesien, mechanischer Alloknesie und Hyperknesie vergesellschaftet. Juckreizmodelle lassen sich in histamininduziert und nicht-histamininduziert unterscheiden. Bisher gab es noch keine strukturierte Untersuchung über die antipruritische Wirkung von LLLT, ebenso offen ist, inwieweit der Juckreiz auslösende Mechanismus einen Einfluss auf die suszipierte Wirksamkeit von LLLT hat.

Ziel dieser Studie war es, erstmals unter kontrollierten Bedingungen den möglichen Einfluss von LLLT sowohl auf histaminergen als auch auf nicht-histaminergen Pruritus, Alloknesie und Hyperknesie im Hinblick auf eine mögliche nicht-pharmakologische antipruritische Therapiemethode zu analysieren. Unsere Daten belegen die Wirksamkeit von LLLT als nichtmedikamentöses Verfahren, dass bei der Behandlung von Juckreiz sinnvoll sein könnte. Wenn wir das Auftreten einer Alloknesie bzw. einer Dysknesie in Analogie zu Allodynie und Dysästhesie, als Zeichen einer zentralen Sensibilisierung betrachten, die in erster Linie bei chronischen Prozessen vorkommen, ist auch zu vermuten, dass dieses Verfahren bei chronischem Juckreiz eingesetzt werden könnte.

1. Einleitung

Die Low-Level-Lichttherapie (LLLT), eine Methode der Photobiomodulation (PBMT), beinhaltet die klinische Anwendung von Licht mit Wellenlängen im Bereich von 600 bis 1100 nm und einer typischen Leistungsdichte von 5 mWcm^2 bis 5 Wcm^2 (1, 2). Diese Form der Emission arbeitet mit einer Wellenlänge, die eine viel höhere Eindringtiefe als UV-Licht ermöglicht, und wird in der Literatur als nebenwirkungsfrei beschrieben (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).

Klinische Studien haben positive Auswirkungen von LLLT auf Wundheilung und Geweberegeneration, Narbenbildung und Durchblutung gezeigt (2, 7, 8, 9). Darüber hinaus gibt es Evidenz, dass die LLLT eine wirksame analgetische Behandlung bei postoperativen und chronischen Schmerzen darstellt (7, 8, 9, 10). Eine Senkung der Hitzeschwelle (HPT) und der mechanischen Schmerzschwelle (MPT) wurde in einem menschlichen Schmerzmodell durch Prüfung einer bestehenden Hyperästhesie oder Allodynie nachgewiesen (3). Diese Tatsache deutet auf eine signifikante modulierende Wirkung der peripheren und zentralen Sensibilisierung hin, die auf eine Verringerung der neurogenen Entzündung und der damit verbundenen neuronalen Sensibilisierung zurückgeführt wird (2).

Im Verlauf einer neurogenen Entzündung kommt es jedoch auch zu einer Histaminliberation, die mit Juckreiz einhergehen kann (11). Chronischer Pruritus ist analog zum chronischen Schmerz ebenso häufig mit somatosensorischen Anomalien assoziiert: juckreizassoziierte Dysästhesien, wie mechanische Alloknese und Hyperknese, können bei Pruritus-Patient*innen als Beleg für eine neuronale Sensibilisierung angesehen werden (12, 13).

Jüngste Erkenntnisse auf dem Gebiet der somatosensorischen Physiologie haben uns dazu veranlasst, Juckreiz zusammen mit anderen Sinnen wie Schmerz, Temperatur, Berührung und Propriozeption als eine eigene sensorische Modalität innerhalb des somatosensorischen Systems zu betrachten. Diese Tatsachen haben uns dazu ermutigt, die bereits auf Schmerz nachgewiesene Wirkung der LLLT auch auf Juckreiz zu untersuchen (14).

Es gibt einige Juckreizzustände, die auf eine Behandlung mit Antihistaminika nicht ansprechen, so dass die Annahme für die Existenz eines nicht-histaminergen

Mechanismus des Juckreizes gerechtfertigt ist (15). Dies führte zu einer grundsätzlichen Unterteilung der Juckreizmodelle in histamininduziert und nicht-histamininduziert (16). Verschiedene Klassen von sensorischen Afferenzen wie mechanoinsensitive C-Fasern und nicht-histaminerge pruriceptive C- und A δ -Fasern scheinen am Juckreiz beteiligt zu sein (17).

Histamin ist das bei weitem am besten untersuchte Pruritogen und wird häufig zu experimentellen Juckreizinduktion eingesetzt (16). Unabhängig von der Art der Histamin-Verabreichung wird ein mäßiger bis starker spontaner Juckreiz ausgelöst, welcher mit dem Vorhandensein von nozizeptiven Empfindungen, Alloknesie und Hyperknesie vergesellschaftet sein kann (18, 19). Neben dem intensiven Juckreiz wird eine Vasodilatation ("flare") um die Applikationsstelle beschrieben (20). Es wird angenommen, dass beide Phänomene durch neuronale Aktivität in einer Subpopulation von juckreizspezifischen mechanoinsensitiven C-Faser-Afferenzen vermittelt werden (21).

Die Applikation von *Mucuna pruriens* hingegen wird in humanen experimentellen Pruritusmodellen genutzt, um histaminunabhängigen Juckreiz zu erzeugen, der hauptsächlich auf eine Subpopulation polymodaler C-Fasern (CMH) zurückzuführen ist, die sich von den CMi-Fasern unterscheidet (21). Aufgrund der Reduktion des Juckreizes durch topisches Capsaicin, wird die Beteiligung von Capsaicin-empfindlichen afferenten Nervenfasern diskutiert (16). Dies steht im Gegensatz zu der Vermutung, dass *Mucuna pruriens* über die Aktivierung des proteinaseaktivierten Rezeptors-2 PAR-2 wirkt (22).

Bislang gibt es keine strukturierte Untersuchung zur Wirkung von LLLT auf Juckreiz. Ebenso wenig wurde untersucht, inwieweit der juckreizauslösende Mechanismus die mögliche Wirksamkeit von LLLT beeinflusst.

Ziel dieser Studie ist es, erstmals unter kontrollierten Bedingungen den möglichen Einfluss von LLLT sowohl auf histaminergen als auch auf nicht-histaminergen Pruritus, Alloknesie und Hyperknesie im Hinblick auf eine mögliche nicht-pharmakologische antiprurische Therapiemethode zu analysieren.

2. Grundlagen

2.1. Histamin

Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts entdeckte der Physiologe Sir Henry Dale das Vorhandensein und die grundlegenden biochemischen Eigenschaften von Histamin, welches im menschlichen Organismus als Neurotransmitter und Gewebshormon eine zentrale Rolle einnimmt (23, 24).

Neben der langbekannten Funktion des Histamins im Ablauf von allergischen Reaktionen, ist es an etlichen weiteren Mechanismen des menschlichen Organismus beteiligt (23-25). Unter anderem gilt Histamin im Rahmen der Magensäureproduktion, der Kontrolle des Schlaf-Wach-Rhythmus, der Steuerung des Appetits, sowie der Juckreizentstehung als bedeutender Regulator (25).

2.1.1. Synthese, Regulation und Metabolismus von Histamin

Biochemisch betrachtet ist Histamin ein biogenes Amin der Aminosäure Histidin, welches aus einem Imidazolring, der zwei Stickstoffatome und eine Ethylamin-Seitenkette ($C_5H_9N_3$) beinhaltet, aufgebaut ist (23, 24, 25, 26). Im Grunde genommen handelt es sich um ein natürliches Stoffwechselprodukt des menschlichen Organismus, welches man in den meisten Geweben vorfindet und das auf zellulärer Ebene überwiegend in Mastzellen gespeichert wird (23, 24, 25). Aber auch die enterochromaffinen Zellen der Magenschleimhaut, die basophilen Granulozyten und die histaminergen Neurone im ZNS zählen zu den klassischen zellulären Quellen von Histamin (23).

Die Synthese von Histamin erfolgt im Zuge der Decarboxylierung der Aminosäure Histidin (23, 25, 27). Die Decarboxylierung wird durch das Enzym L-Histidin-Decarboxylase (HDC), welches wiederum auf den Cofaktor Pyridoxal-50-Phosphat angewiesen ist, induziert (23, 27).

Die Histamin-Regulation beruht auf dem HDC-Gen (23). Hierbei handelt es sich um ein Gen des HDC-Enzyms, welches in Zellen des gesamten Körpers exprimiert wird (23). Der Sitz des HDC-Gens befindet sich bei Menschen auf dem Chromosom 15,

wobei dessen Expression durch spezifische Transkriptionsfaktoren gesteuert wird (23).

Mastzellen und basophile Granulozyten gelten als die Hauptquellen von granulär gespeichertem Histamin (23). Als Reaktion auf immunologische aber auch auf nicht-immunologische Stimuli folgt die Degranulation der besagten Zellen, wodurch Histamin freigesetzt wird (23). Darüber hinaus zeigen einige myeloische sowie lymphoide Zelltypen, welche grundsätzlich kein Histamin speichern, eine hohe HDC-Aktivität und sind in der Lage, große Mengen an Histamin zu produzieren (23). Die HDC-Aktivität wird in vitro durch Zytokine wie IL-1, IL-3, IL-12, IL-18, den Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF), TNF- α und Kalzium-Ionophore moduliert (23). In vivo wird die HDC-Aktivität beispielsweise im Zuge der Lipopolysaccharid-Stimulation, einer Infektion oder einer Transplantatabstoßung nachgewiesen (23).

Der Metabolismus von Histamin erfolgt prinzipiell über zwei unterschiedliche enzymatische Wege (23, 27). Zum einen metabolisiert die Histamin-N-Methyltransferase (HNMT) einen Großteil des Histamins zu N-Methylhistamin, das von Monoaminoxidasen weiter zu dem primären Metaboliten Methylimidazolessigsäure im Urin verstoffwechselt wird (23, 27, 28). Andererseits metabolisiert die Diaminoxidase (DAO) ungefähr 15-30 % des Histamins zur Imidazolessigsäure (23, 27, 28). Diese wird nach der Ribosylierung renal ausgeschieden (23, 27). Ob Histamin durch die DAO oder die HNMT verstoffwechselt wird, hängt letztendlich von der Lokalisation des Histamins ab (23, 27).

Das DAO-Protein wird in plasmamembranassoziierten vesikulären Strukturen von Epithelzellen gespeichert und infolge einer Stimulation in den Blutkreislauf sezerniert (23, 27). Umgekehrt handelt es sich bei der HNMT um ein zytosolisches Protein, welches Histamin ausschließlich im intrazellulären Raum verstoffwechselt (27). Demnach scheinen die Enzyme nicht um das Substrat zu konkurrieren, obwohl sie eine ähnliche Affinität für Histamin aufweisen und in einigen sich überschneidenden Geweben exprimiert werden (23, 27, 28).

Bezüglich der Lokalisation ist die HNMT in menschlichen Geweben weit verbreitet, die größte HNMT-Expression erfolgt im zentralen Nervensystem, der glatten

Darmmuskulatur, der Dünndarmschleimhaut, der Leber und den Nieren (23, 27, 28). Das restliche Histamin, welches über die Diaminoxidase verstoffwechselt wird, findet man ebenfalls in der Dünndarmschleimhaut, der Leber, den Nieren, aber auch in bestimmten Zelltypen wie den eosinophilen Granulozyten, in der Plazenta und der Haut vor (23, 24, 27, 28).

2.1.2. Histamin-Rezeptoren und deren Rolle in der Juckreizentstehung

Histamin, der Mediator zahlreicher physiologischer Reaktionen, übt durch die Bindung an Rezeptoren seine Wirkung auf Zielzellen in verschiedenen Geweben aus (23, 25). Derzeit unterscheidet man vier verschiedene Subtypen der membranständigen Histamin-Rezeptoren, deren Lokalisation alleine schon wichtige Informationen über die unterschiedlichen Wirkungsweisen von Histamin liefert (25). Bislang wurde die Funktion der vier Histamin-Rezeptoren, bezüglich der Juckreizentstehung vorwiegend in Mausmodellen erforscht, wobei der Histamin-Rezeptor-Subtyp 1 (HR₁) am intensivsten beschrieben wurde (29, 30). Es ist erwiesen, dass sensorische Neuronen der Haut die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren HR₁, HR₃ und HR₄ exprimieren, welche eine essenzielle Funktion in der Entstehung von Juckreiz einnehmen (29, 30).

- H₁-Rezeptor

Der H₁-Rezeptor wird von einem Gen kodiert, welches sich auf dem kurzen Arm des Chromosoms 3 befindet, und ist in zahlreichen Zellen lokalisiert, darunter glatte Muskelzellen der Atemwege und der Gefäße, Hepatozyten, Nervenzellen, Endothelzellen, Monozyten, Neutrophile Granulozyten, T- und B-Zellen (23).

Zu den wichtigsten Aufgaben des aktivierten H₁-Rezeptors zählen die Regulierung von Vasodilatation und Bronchokonstriktion verschiedener Zelltypen, einschließlich endothelialer und glatter Muskelzellen (23, 24, 25). Weitere bedeutsame Mechanismen des aktivierten H₁-Rezeptors sind die Erhöhung der Gefäßpermeabilität, die Stimulierung sensorischer Nerven der Atemwege und die Förderung der Chemotaxis von eosinophilen Granulozyten (23, 24). Demnach ist der H₁-Rezeptor für einige bekannte Allergie-Symptome verantwortlich, wie z.B. Juckreiz, Rhinorrhoe, Bronchospasmus und die Kontraktion der glatten Darmmuskulatur (23, 24). Im Zentralnervensystem spielen die stimulierten H₁-

Rezeptoren bei der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus eine bedeutende Rolle, darüber hinaus können sie eine antidepressive und antikonvulsive Wirkung hervorrufen (23, 24).

Auf molekularer Ebene bedingt eine Stimulation des H₁-Rezeptors die Aktivierung des HR₁ gekoppelten G-Proteins G_{q/11}, wodurch wiederum das Enzym Phospholipase C aktiviert wird (23, 24, 31). Dies führt zur Bildung von Inositoltriphosphat und Diacylglycerol, sowie zu einem Anstieg des intrazellulären Kalziums (23, 31). Darüber hinaus aktiviert der HR₁ die Phospholipase D, Phospholipase A und einige weitere Proteinkinasen (23, 31).

Zudem konnte in Studien mit Mausmodellen festgestellt werden, dass Histamin den Kalziumspiegel in sensorischen Neuronen erhöht. Dies beruht auf der Aktivierung der Proteinkinase C (PKC) durch Diacylglycerine (29, 30).

Die erhöhte Kalziumkonzentration aktiviert die PKC-abhängige Phosphorylierung, und bildet einen Komplex mit Calmodulin, wodurch die spannungsgesteuerten Kaliumkanäle vom Typ 7 unterdrückt werden (29, 30). Die Hemmung der Kaliumkanäle induziert eine Depolarisation und damit die Erregung von Juckreiz-vermittelnden Histamin empfindlichen Afferenzen (29, 30). Ferner wurde bemerkt, dass die Stimulation der Phospholipase A₂ durch aktivierte HR₁, die Histamin-induzierte Erregung sensorischer Neuronen vermittelt (29, 30).

- H₂-Rezeptor

Das intronlose Gen, welches den H₂-Rezeptor kodiert, befindet sich auf Chromosom 5 (23). Bei dem H₂-Rezeptor handelt es sich um ein Protein bestehend aus 359 Aminosäuren, dessen Stimulation die Aktivierung von G_s-Proteinen bedingt (23).

Das HR₂ gekoppelte G_s-Protein aktiviert die Adenylatcyclase, wodurch es zu einer Akkumulation an intrazellulären cAMP und einer Freisetzung der intrazellulären Ca²⁺-Speicher kommt (23).

Die bedeutendste Lokalisation des H₂-Rezeptors befindet sich in den Belegzellen des Magens (23, 24). Demnach liegt die zentrale Funktion des H₂-Rezeptors in der Steuerung der Magensäuresekretion (23, 24).

Den H₂-Rezeptor findet man jedoch auch in Gefäßen, im Epithel der Nasenschleimhaut, im ZNS, im Herzgewebe, im Uterus und in der glatten

Muskulatur vor (24). Daher verursacht die Aktivierung, des H₂-Rezepts weitere Mechanismen, wie die Stimulierung der Schleimdrüsen in den Atemwegen, eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität, die direkte chronotrope Wirkung auf den Vorhof und inotrope Wirkung auf den Ventrikel, eine Relaxation des Ösophagus Sphinkters, die Stimulierung von Suppressor-T-Zellen, die Proliferation von Lymphozyten, die Aktivität von NK-Zellen, sowie eine Aktivierung von Neutrophilen und Basophilen Granulozyten (23, 24, 32).

Gegensätzlich zu dem nachgewiesenen Zusammenhang zwischen HR₁ und der Juckreizinduktion, ist die Beteiligung des Histamin-Rezeptor-Subtyps-2 an der Juckreizphysiologie weniger überzeugend (29). Es wird allgemein angenommen, dass HR₂ bestenfalls marginal am Histamin-induzierten Juckprozess beteiligt ist (29).

- H₃-Rezeptor

Der H₃-Rezeptor wird durch ein Gen kodiert, welches auf dem Chromosom 20 lokalisiert ist (23). Im Vergleich zu dem H₂-Rezeptor, bewirkt der H₃-Rezeptor durch die Kopplung an ein inhibitorisches G-Protein eine Senkung des cAMP-Spiegels (23, 31). Die HR₃-Signaltransduktion schaltet G_{i/o}-Proteine ein, wodurch eine Hemmung von cAMP, eine Akkumulation von Kalzium, sowie eine Aktivierung des mitogen-aktivierten-Proteinkinase-Wegs bedingt wird (23, 31).

H₃-Rezeptoren sind Großteils präsynaptisch lokalisiert und werden als Autorezeptoren auf histaminergen Neuronen exprimiert (23, 24, 32). Hier sind die Rezeptoren an der negativen Rückkopplung des Histaminspiegels beteiligt (23, 24, 32). Aber auch H₃-Heterorezeptoren auf postsynaptischen nicht-histaminergen Neuronen regulieren die Freisetzung von Neurotransmittern wie Acetylcholin, Dopamin, Serotonin und Noradrenalin negativ (23).

Aufgrund dieser Mechanismen sind H₃-Rezeptoren an der zentralen Steuerung der Körpertemperatur, des Hunger- und Durstgefühls und des Blutdrucks beteiligt (23, 24, 31, 32). Weitere Lokalisationsorte der H₃-Rezeptoren sind, die nasalen submukösen Drüsen, aber auch in den Atemwegen und im Gastrointestinaltrakt findet man sie vor (24). Schließlich stimulieren H₃-Rezeptoren die Sekretion der nasalen Submukosa und wirken der Bronchokonstriktion sowie der Magensäuresekretion entgegen (23, 24, 31, 32).

Interessanterweise wird die Juckreizsymptomatik durch die Verabreichung von Histamin-Rezeptor-3-Antagonisten verschlimmert, was dem Histamin induzierten Juckreizpfad grundsätzlich widerspricht (29, 30). Derzeit vermutet man, dass der durch HR₃-Antagonismus ausgelöste Juckreiz von Substanz P, einem weiteren Juckreiz auslösenden Mediator, vermittelt wird (29, 30).

Eine andere Theorie geht davon aus, dass eine kombinierte Reaktion von HR₃ und HR₄ für die Auslösung von Juckreiz verantwortlich ist (29, 30). Da bestimmte HR₃-Antagonisten wie beispielsweise Clobenpropit auch als Agonisten von HR₄ fungieren (29, 30).

Wichtig ist es zu beachten, dass HR₃ vorwiegend im zentralen Nervensystem exprimiert wird. Obwohl das Vorhandensein von HR₃ in perivaskulären Nervenendigungen vermutet wird, scheint HR₃ im peripheren Nervensystem nicht zu existieren (29, 30). Aufgrund dessen ist die Rolle von HR₃ bei der Vermittlung von histamininduziertem Juckreiz als minimal anzusehen (29, 30).

- H₄-Rezeptor

Der H₄-Rezeptor wird von einem Gen auf Chromosom 18 kodiert, welches drei Exons enthält, die durch zwei Introns getrennt werden (23). Auch der H₄-Rezeptor, der eine geringe Homologie mit den zuvor genannten Histamin-Rezeptoren aufweist, ist funktionell an das G_{i/o}-Protein gekoppelt (23, 31). Eine Stimulation von H₄-Rezeptoren, bedingt die Hemmung der Adenylatzyklase und der nachgeschalteten cAMP-responsiven-Elemente sowie die Aktivierung von MAPK und Phospholipase C mit der einhergehenden Kalzium-Mobilisierung (23, 31). Die Aktivierung von HR₄ bewirkt demzufolge mittels des Enzyms Phospholipase C eine Erhöhung des intrazellulären Ca²⁺-Spiegels in Mastzellen (29, 30).

Darüber hinaus wird die Existenz von HR₄ in sensorischen Neuronen nahegelegt, da Beobachtungen zeigen, dass intradermal verabreichte HR₄-spezifische Agonisten bei Mäusen ein Kratzverhalten auslösen (29, 30). Dieses Kratzverhalten wird jedoch durch eine Vorbehandlung mit dem HR₄-Antagonisten JNJ7777120 vollständig gehemmt (29, 30). Aufgrund dieser Erkenntnisse vermutet man, dass die Aktivierung von HR₄ und damit die Erhöhung des intrazellulären Ca²⁺-Spiegels zur Erregung von juckreizvermittelnden, histaminempfindlichen Afferenzen führt, ähnlich wie bei dem HR₁-Weg (29, 30).

Der H₄-Rezeptor ist vorwiegend in Immunzellen, wie T-Zellen, Mastzellen, Neutrophilen und Eosinophilen lokalisiert (23, 24). Weiters ist er in der Lunge, im Dickdarm, im Epikanthus, im Knochenmark, in der Milz und in der Leber vorzufinden (24). Der H₄-Rezeptor bewirkt modulierende Effekte auf diese Zellen, einschließlich der Aktivierung, Migration und Produktion von Zytokinen und Chemokinen, was auf seine Hauptrolle, der Regulierung von Immun- und Entzündungsmechanismen hindeutet (23, 31). Aktuelle Studien weisen zudem auf das Vorhandensein von H₄-Rezeptoren an peripheren sensorischen Nerven hin (23, 24, 31).

Zusammenfassend scheinen vorwiegend die aktivierten HR₁ und HR₄ an der Induktion von Juckreiz beteiligt zu sein, während HR₃ in umgekehrter Weise wirkt und HR₂ nur eine untergeordnete Rolle spielt (29). Mittels quantitativer Einzelzell-Ca²⁺-Bildgebung konnte tatsächlich bewiesen werden, dass Histamin über die Aktivierung der H₁- und H₄-Rezeptoren sowie die Hemmung der H₃-Rezeptoren, in einer Teilmenge von sensorischen Neuronen einen Ca²⁺-Anstieg induziert (29, 30).

2.2. Mucunain

Zur Induktion eines histaminunabhängigen Juckreizes hat sich die Applikation der Stacheln der afrikanischen Juckbohne bewährt (26, 33, 34). Die Stacheln dieser tropischen Pflanze (*Mucuna pruriens*), welche Juckreiz beim Eindringen in die Epidermis auslösen, wurden erstmals von Broadbent et al. beschrieben, die fälschlicherweise eine Histaminfreisetzung vermuteten (35). Spätere Studien zeigten, dass bei Hautkontakt die 36KD Cysteinprotease freigesetzt wird, die an PAR2/4-Rezeptoren bindet, (36) und zu einer Stimulation der kutanen polymodalen C-Fasern führt (37).

Dieser Mechanismus unterscheidet sich deutlich von dem des histamininduzierten Juckreizes. Vor allem bei chronischen Juckreizerkrankungen wie der atopischen Dermatitis scheint der histaminerge Signalweg nicht der dominanteste zu sein, was sich durch die häufige Unwirksamkeit von Antihistaminika zur Linderung des chronischen Juckreizes zeigt. Die Applikation von *Mucuna pruriens* löst einen Juckreiz aus, der mit brennenden und stechenden Empfindungen verbunden ist. Die Tatsache dass PAR-2-Rezeptoren in atopischer Haut vermehrt vorkommen, unterstützt die Hypothese, dass der PAR-2 vermittelte Juckreizweg v.a. bei chronischen Juckreizerkrankungen relevant ist (38).

2.3. Juckreiz

Juckreiz gilt als ein belastendes Symptom, welches mit einer Vielzahl an dermatologischen, neurologischen, psychiatrischen sowie systemischen Erkrankungen einhergeht und als ein unangenehmes Gefühl, welches den Drang zum Kratzen hervorruft, definiert wird (33, 34). Bei der Irritation, die der Mensch durch den Juckreiz empfindet und der Erleichterung, welche durch das Kratzen entsteht, handelt es sich um ein evolutionäres Warnsystem, das uns auf potenziell gefährliche äußere Reize aufmerksam macht (33, 34, 39). Prinzipiell differenziert man den lokal vorkommenden Juckreiz von dem generalisierten Juckreiz, diese Juckreizformen können wiederum kontinuierlich bestehen oder auch intermittierend auftreten (33, 34, 39).

Der Ursprungsort des Juckreizes liegt in der Haut und/oder im Nervensystem, wobei der Prozess der Juckreizentstehung äußerst komplex ist und viele Faktoren daran beteiligt sind (34, 39, 40). Bis heute ist der genaue Mechanismus der Juckreizentstehung nicht vollständig geklärt, weshalb oftmals Schwierigkeiten bei der Therapie und der Diagnostik des Symptoms auftreten (26).

In der Vergangenheit wurde Juckreiz als Unterform des Symptoms Schmerz angesehen (33). Man ist davon ausgegangen, dass eine schwache Aktivierung von Nozizeptoren Juckreiz auslöst, während höhere Intensitäten Schmerz hervorrufen (33). Mittlerweile hat die zuvor beschriebene „Intensitätshypothese“, welche besagt, dass der Entstehungsmechanismus von Schmerz und Juckreiz auf denselben Nozizeptoren basiert, an Bedeutung verloren (33, 34). Heute wird Juckreiz als eigenständiges Symptom mit eigener Physiologie betrachtet (33). Aktuelle Studien deuten darauf hin, dass verschiedene Mediatoren für die Auslösung und Verstärkung von Juckreiz verantwortlich sind (33, 34, 39, 40).

2.3.1. Klassifizierung von Pruritus

Basierend auf dem neuroanatomischen Ursprung und entsprechend den peripheren sowie den zentralnervösen Systemmechanismen wird Pruritus in folgende Kategorien eingeteilt (26, 34):

- Prurizeptiver/Hautbedingter Pruritus

Der prurizeptive Juckreiz wird durch eine Entzündung, Trockenheit oder Schädigung der Haut verursacht (34). Pathophysiologisch gesehen wird der prurizeptive Juckreiz durch eine von Pruritogenen bedingte Stimulation von Nervenendigungen der C-Nervenfasern und der anschließenden zentralen Weiterleitung hervorgerufen (26, 34). Einige typische dermatologische Erkrankungen, wie Skabies, Urtikaria und Insektenstichdermatitis, gehen in der Regel mit prurizeptiven Juckreiz einher (34).

- Neuropathischer Pruritus

Der neuropathische Pruritus ist mit pathologischen Veränderungen der juckreizvermittelnden afferenten Bahnen sensorischer Nervenfasern assoziiert (34). Die Ausbreitung dieser Juckreizform, ist auf ein bestimmtes Hautareal begrenzt (26, 34). Als Beispiel, geht die postherpetische Neuralgie oftmals mit neuropathischem Juckreiz einher (26, 34).

- Neurogener Pruritus

Der Entstehungsort des neurogenen Pruritus liegt im zentralen Nervensystem. Diese Form des Juckreizes tritt durch die Bindung von pruritogenen Mediatoren mit deren entsprechenden Rezeptoren ein (34). Beispielsweise wird der Gallenstauungsjuckreiz durch Opioid Peptide, die an den μ -Opioid-Rezeptor binden verursacht (34).

- Psychogener Pruritus

Bei dem psychogenen Pruritus handelt es sich um eine funktionelle Juckreizstörung, die durch psychologische Faktoren und psychiatrische Krankheitsbilder ausgelöst werden kann (34). Unter anderem gilt die Parasitenphobie als eine psychische Störung, die oftmals von psychogenen Pruritus begleitet wird (34).

- Gemischter Pruritus

Unter gemischten Pruritus versteht man eine Form des Juckreizes, welche durch mehrere Faktoren verursacht und durch mindestens zwei Mechanismen vermittelt wird (34). Als Beispiel kann hier die atopische Dermatitis genannt werden (34).

Hierbei handelt es sich um eine chronische Erkrankung, welche durch hautbedingten und neurogenen Pruritus gekennzeichnet ist (34, 41).

2.3.2. Pruritogene Mediatoren

Transmitter wie Histamin, Serotonin oder auch Prostaglandine spielen eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie des sogenannten Mediator-bedingten-Juckreizes (33, 34). Pruritogene Mediatoren können von Hautzellen wie Mastzellen oder Keratinozyten freigesetzt werden und an Rezeptoren freier Nervenendigungen der C-Nervenfasern binden, wodurch das Symptom Juckreiz direkt signalisiert wird (26, 34). Aber auch dem Organismus zugeführte Substanzen wie Opioide oder Cannabinoide können als Juckreizmediatoren fungieren (26, 33, 34). Die folgenden Mediatoren sind an der Entstehung verschiedener Juckreizzustände beteiligt.

- Histamin

An den histaminergen Wirkmechanismen wird bereits seit vielen Jahren geforscht, grundsätzlich gilt Histamin als der Hauptakteur unter den Juckreizmediatoren (33). Die topische Anwendung von Histamin, löst bedingt durch Vasodilatation die charakteristische „Flare-Reaktion“ aus, welche aus Rötung, Überwärmung und Schwellung besteht (26, 33).

Die Hauptquelle des im menschlichen Körper vorkommenden Histamins sind Mastzellen, aber auch andere Zelltypen können Histamin synthetisieren (33, 34, 39, 40). Werden diese Zellen durch immunologische oder nicht-immunologische Faktoren aktiviert, wird Histamin zur Freisetzung angeregt (24, 33, 34, 39, 40).

Derzeit sind vier Histamin-Rezeptoren bekannt, diese zählen zu den G-Proteingekoppelten Rezeptoren, wobei H₁- und H₄-Rezeptoren die wichtigste Rolle bei der Juckreizentstehung einnehmen (33, 34, 40). HR1 und HR4 werden in juckreizempfindlichen Neuronen der Spinalganglien (DRG) exprimiert und vermitteln den Histamin-induzierten Juckreiz (33, 34, 39, 40). Die Expression von HR3 in DRG-Neuronen wurde ebenfalls nachgewiesen, es handelt sich hier allerdings um einen inhibitorischen Rezeptor (33, 34, 39, 40). Auch die Interaktion von HR3 mit HR1 und HR4 bleibt aufgrund fehlender Analysen unklar (33, 39).

Die Bindung von Histamin an HR₁ und der damit einhergehenden Aktivierung der Phospholipase C β 3 und Phospholipase A2 sind entscheidende Schritte in der

Entstehung von Pruritus (33, 34). Zudem haben Bell et al. gezeigt, dass Histamin den Kalziumeinstrom in den Axonterminalen der Rückenmarksneuronen durch die Aktivierung des Transient-Rezeptor-Potential-Vanilloid-1 (TRPV1) erhöhen (33, 34, 39, 40). Dadurch wird eine Reihe von intrazellulären Signalaktivierungen gefördert, die schließlich zur Juckreizbildung führen (33, 34, 39, 40).

- Serotonin/5-HT

Prinzipiell kann Serotonin Pruritus über einen peripheren sowie über einen zentralnervösen Weg vermitteln (34). In der Peripherie regt Serotonin die Mastzellen zur Freisetzung von Histamin an, wodurch die Juckreizentstehung indirekt ausgelöst wird (34, 40). Im Gegensatz dazu wirkt Serotonin zentral als pruritogener Mediator, und erzeugt Juckreiz unter anderem durch die Beteiligung von Opioiden (34, 40).

- Proteasen

Proteasen sind Enzyme, deren Funktion es ist Peptide zu spalten, welche somit an diversen physiologischen Reaktionen beteiligt sind. Neben Histamin setzen Mastzellen auch eine Reihe von Proteasen, wie Trypsasen, Chymasen und Cathepsin frei (33, 34, 39, 40). Endogene Proteasen aber auch exogene Proteasen wie Mucinain können den Histamin-unabhängigem-Juckreiz bedingen (26, 33, 34). Proteasen docken an bestimmte G-Protein-gekoppelte-Rezeptoren (GPCR), die als Proteasen-aktivierte-Rezeptoren (PAR) bezeichnet werden an (33, 34, 39, 40). Die Proteasen binden vor allem an PAR2, wodurch eine erhöhte Ausschüttung des Zytokins, thymic stromal lymphopoietin (TSLP) erfolgt (34, 40). Man spricht auch von dem Protease-PAR2-TSLP-Signalweg, welcher Entzündungen und Juckreiz verursacht (34, 40).

- Zytokine und Interleukine

Unter Interleukinen (IL) versteht man eine Gruppe von Zytokinen, die von Immunzellen zur Kommunikation genutzt werden. Einige Interleukine funktionieren als Juckreizmediatoren und bewirken die Auslösung aber auch eine Verstärkung von Juckreiz (33, 34). Zu typischen Histamin-abhängigen-Mediatoren des Juckreizes zählen IL-2 und IL-6. Interleukin-31 induziert die Phosphorylierung der bekannten Juckreizmediatoren JAK1 und JAK2, wodurch der JAK-STAT-Signalweg

aktiviert wird (26, 33, 34, 42). Daher wird IL-31 auch als "Juckreiz-Zytokin" bezeichnet (26, 34, 42).

- Bradykinin

Bradykinin zählt zu den Peptid- und Gewebshormonen der Kinin-Gruppe und wirkt als potenter Entzündungsmediator und endothelabhängiger Vasodilatator. Bindet Bradykinin an die Rezeptoren B1 (B1R) und B2 (B2R), so wird eine Vielzahl von Reaktionen initiiert (34, 40, 43). Liu et al. bestätigten im Zuge eines Entzündungsmodells an mit Diphenylcyclopropenon behandelten Mäusen, dass der B1R eine zentrale Rolle in der Entstehung des chronisch unheilbaren Juckreizes einnimmt (34, 40, 43).

- Substanz P

Substanz P (SP) ist ein Neuropeptid, welches im zentralen und peripheren Nervensystem weit verbreitet ist. SP wird aus sensorischen Nervenendigungen freigesetzt und vermittelt durch die Bindung an den Neurokinin-1-Rezeptor Signale an das zentrale Nervensystem (34, 40). SP fungiert bekanntlich als Botenstoff bei der Übertragung von Signalen aus Mastzellen, allerdings konnten Andoh et al. im Rahmen einer experimentellen Studie zeigen, dass das Kratzverhalten von Mäusen nach intradermaler Injektion von SP kaum mit Mastzellen in Verbindung steht (34, 40, 44).

- Neurotrophin

Neurotrophine sind körpereigene Signalstoffe, deren Aufgabe es ist, das Wachstum, die Differenzierung und die Erhaltung von Neuronen zu fördern. Man unterscheidet fünf Typen von Neurotrophinen, den Nervenwachstumsfaktor (NGF), den Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Neurotrophin 3 (NT-3), Neurotrophin 4 (NT-4) und Neurotrophin 5 (NT-5) (34). Dabei reguliert der NGF die Expression von sensorischen Neuropeptiden hoch, welche die Freisetzung von TRPV1 induzieren, die Degranulation von Mastzellen auslösen und somit zu Pruritus führen können (34).

- Opioid-Peptid

Opioid-Peptide üben ihre pruritogene Wirkung durch die Aktivierung des μ -Rezeptors und die Hemmung des κ -Rezeptors im zentralen Nervensystem aus (34, 40). Der μ -Rezeptor gilt als ein bedeutender Rezeptor für die Juckreizentstehung, während der κ -Rezeptor gegenteilig wirkt (34, 40). Die pruritogene Wirkung von zentral bzw. intrathekal verabreichten Opioid-Peptiden, wurde bereits in zahlreichen Studien bestätigt (34, 40). In der Peripherie hingegen induzieren Opioide wie Morphin die Juckreizentstehung durch die Degranulation von Mastzellen (34, 40). Der Wirkmechanismus von Morphin widerlegt die zuvor erwähnte „Intensitätshypothese“, da die Applikation von Morphinen zugleich eine Schmerzlinderung jedoch auch eine Juckreizverstärkung auslöst (26, 34, 40).

- Eicosanoide

Eicosanoide entstehen durch die Oxidation von Arachidonsäure. Sie nehmen eine entscheidende Rolle in der Regulierung des Zellwachstums, der Kontrolle von Entzündungen und der Hemmung von Immunreaktionen ein (34). Man unterscheidet mehrere Unterfamilien von Eicosanoiden, bestehend aus Leukotrienen (LTs), Prostaglandinen, Resolvinen, Lipoxinen, Eoxinen und Thromboxanen (34). Vor allem die LTs sind wichtige Regulatoren der Juckreizmodulation (34). Andoh et al. konnten nachweisen, dass durch die Injektion von LTB₄ in die Haut von Mäusen ein Kratzverhalten induziert wird (34).

2.3.3. Rezeptorvermittelte Signalwege des Juckreizes über spezifische Nervenfasern

Prinzipiell unterscheidet man den Histamin-abhängigen (histaminergen) Signalweg von dem Histamin-unabhängigen (nicht histaminergen) Signalweg des Juckreizes (34, 40). Darüber hinaus kann die Juckreizentstehung im zentralen Nervensystem, frei von jeglicher peripheren Stimulation stattfinden (34, 40).

- Der Histamin-unabhängige Signalweg

Als Paradebeispiel eines nicht histaminergen Pruritogens gilt Mucunain, stammend aus der tropischen Hülsenfrucht *Mucuna pruriens*, welches Juckreiz über den Histamin-unabhängigen-Signalweg induziert (26, 33, 34). Aktuelle Studien deuten darauf hin, dass der Transient-Rezeptor-Potential-Kationenkanal das nachgeschaltete „Downstream-Target“ des Mucunain vermittelten Juckreiz-

Signalwegs ist, welcher wiederum durch den PAR2 stimuliert wird (26, 33, 34). PAR2 sensibilisiert zunächst die Phospholipase C und stimuliert folglich das „Downstream-Target“ einschließlich des Transient-Rezeptor-Potential-Kationenkanals V1 (TRPV1) und des Transient-Rezeptor-Potential-Kationenkanals A1 (TRPA1), wodurch letztendlich die Juckreizempfindung entsteht (26, 33, 34).

Neben den Proteinase-aktivierten-Rezeptoren (PARs) gibt es einige weitere Rezeptoren, die für die Vermittlung von histaminunabhängigen Juckreiz wesentlich sind (33, 34). Es handelt sich um die Mas-verwandten-G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (Mrgprs), welche in sensorischen Nerven verbreitet sind (33, 34). Obwohl der Mechanismus der Mrgprs-Vermittlung von Juckreizsignalen schwer fassbar bleibt, ist es bereits erwiesen, dass Mrgprs- und Mrgpr-positive Neuronen eine Schlüsselrolle in der Induktion von Juckreiz spielen (33, 34).

Betrachtet man beispielsweise den bei Mäusen vorhandenen Rezeptor MrgprA3 näher, so wird dieser spezifisch in einer Untergruppe von juckempfindlichen Neuronen exprimiert, die als MrgprA3-positive Neuronen bekannt sind (33, 34). MrgprA3-positive Neuronen können durch Pruritogene wie Chloroquin oder Mucunain aktiviert werden (33, 34). Liu et al. bestätigten im Rahmen eines Mausmodells, dass Chloroquin, ein weiteres klassisches nicht-histaminerges Pruritogen, welches unter anderem als Medikament zur Malariabekämpfung eingesetzt wird, Pruritus über einen Histamin-unabhängigen Signalweg induziert (33, 34). Dies erfolgt, indem Chloroquin an seine Rezeptoren, an MrgprA3 bei Mäusen bzw. MrgprX1 beim Menschen bindet (33, 34). Da die menschlichen Proteine keine orthologen Paare zu den Gegenstücken in Mäusen aufweisen, werden die Mrgprs beim Menschen als MrgprX1-X4 bezeichnet (33, 34).

Darüber hinaus liefert die Entdeckung von Mrgprs Beweise für die Spezifitäts-Theorie des Juckreizes (26, 33). Diese Theorie besagt, dass dedizierte juckreizspezifische Nervenfasern existieren, deren Aufgabe es ist Juckreizsignale an das Rückenmark weiterzuleiten (26, 33). Um dies zu beweisen verwendeten Han et al. in einer experimentellen Studie bestimmte Mäuse, mit ausgeschalteten Transient-Rezeptor-Potenz-Kationenkanälen Vanilloid 1 (TRPV1) (33). Folglich wurde den Mäusen über einen MrgprA3-Treiber TRPV1 wieder zugeführt. Wurde den Mäusen nun der potente TRPV1-Agonist Capsaicin injiziert, konnte man ein Kratzverhalten, jedoch kein schmerzsensibles Verhalten der Mäuse beobachten

(33). Da in dieser Studie TRPV1 nur auf MrgprA3+ Neuronen exprimiert wurde, beweist dieses Ergebnis, dass MrgprA3+ Neuronen selektiv Juckreiz und nicht Schmerz induzieren (33). Bemerkenswert ist auch, dass die Ablation von MrgprA3-positiven Neuronen, dessen Axone die Haut innervieren, eine erhebliche Linderung von Juckreiz bedingt, die thermische und mechanische Allodynie bleibt jedoch erhalten (33).

Bei dem MrgprD handelt es sich ebenfalls um einen mit nicht-histaminergen Pruritus-assoziierten Rezeptor, welcher durch β -Alanin aktiviert wird (33, 34). Es wird spekuliert, dass TRPV1 möglicherweise auch im Prozess des β -Alanin-induzierten Juckreizes involviert ist (33, 34). Der spezifische Signalweg von MrgprD bleibt jedoch unklar (33, 34).

Schließlich werden die peripheren Rezeptor-vermittelten Signale über afferente Nervenfasern an das zentrale Nervensystem weitergeleitet (26, 34). Je nach Myelinisierung, Leitungsgeschwindigkeit und Durchmesser unterscheidet man drei verschiedene Kategorien dieser Nervenfasern: A- β -Fasern, A- δ -Fasern und C-Fasern (26, 34). Für das Juckreizempfinden sind die langsam leitenden C-Fasern verantwortlich (26, 34). Diese nicht myelinisierten C-Fasern werden wieder in zwei Hauptgruppen unterteilt. (26).

Der nicht-histaminerge Signalweg wird durch mechanisch sensiblen C-Typ-Fasern (CMHs) vermittelt. Die Nervenendigungen der CMHs verteilen sich hauptsächlich in der Epidermis und dienen der Übermittlung von Juckreizsignalen an das Rückenmark (34). Diese polymodalen CMHs, welche auch auf noxische, mechanische und thermische Reize reagieren machen einen Großteil der C-Fasern aus und stehen im Zusammenhang mit der Nozizeption (29, 34, 40). Sie sind weitgehend unempfindlich gegenüber Histamin oder werden nur schwach durch Histamin aktiviert (29, 34, 40).

- Der Histamin-abhängige Signalweg

Die Freisetzung von Histamin bewirkt die Stimulation einer weiteren Untergruppe von C-Fasern. Rezeptoren des Histamin-abhängigen-Signalwegs sind auf sensorischen Nerven am Übergang von der Epidermis zur Dermis lokalisiert und können mit spezifischen Mediatoren wie Histamin, Serotonin, und Prostaglandinen kombiniert werden (25, 29, 34). Histamin gilt jedoch als der wichtigste pruritogene

Mediator, wobei von den vier Histamin-Rezeptoren vor allem der HR_1 durch die Kopplung mit Gq-Proteinen an der Juckreizentstehung beteiligt ist (29, 34, 40). Darüber hinaus binden einige weitere sensorische Rezeptoren mit ihren entsprechenden Liganden, um Signale weiterzuleiten und Juckreiz auszulösen (29, 34, 40).

Im Zuge des Histamin-abhängigen-Signalwegs übertragen die besagten nicht-myelinisierten C-Fasern Signale auf das Dorsalhorn des Rückenmarks (29, 34). Im Vergleich zu den C-Fasern des Histamin-unabhängigen (CMHs) Signalwegs zeigen sich diese C-Fasern kaum empfindlich gegenüber mechanischen Reizen, sondern reagieren auf die genannten Mediatoren, weshalb sie als mechanisch unempfindliche C-Typ-Fasern (CMi) bezeichnet werden (29, 34). In der Tat machen diese Juckreiz-vermittelnden C-Fasern nur etwa fünf Prozent der afferenten C-Fasern in menschlichen Hautnerven aus und verteilen sich hauptsächlich am Übergang von der Epidermis zur Dermis (29, 34). Darüber hinaus besitzen CMi einige besondere Charakteristika, wie z.B. eine langsame Erregungsleitung, vielverzweigte Nervenendigungen, die besagte Unempfindlichkeit gegenüber mechanischen Reizen und eine hohe Erregungsschwelle, die eine entscheidende Rolle bei dem histaminabhängigen Signalweg der Juckreizentstehung einnehmen (34, 40).

2.3.4. Weiterleitung und zentrale Verarbeitung von Juckreizsignalen

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Juckreiz in der Peripherie dann ausgelöst wird, wenn juckreizempfindliche Neuronen, die spezifische Rezeptoren exprimieren, mit den entsprechenden Liganden in dem von ihnen innervierten Dermatome eine Bindung eingehen (33). Wie zuvor beschrieben kann Pruritus peripher induziert und an das zentrale Nervensystem weitergeleitet werden, jedoch kann Juckreiz auch spinal und damit direkt vom ZNS ausgehen (26).

Die Identifizierung des „Gastrin-releasing-Peptid (GRP)“ und dessen Rezeptor (GRPR), welcher als reiner Juckreizrezeptor fungiert liefert Beweise für einen eigenständigen zentralen Juckreizmechanismus (26). Typischerweise wird das Gastrin-releasing-Peptid (GRP) in der Lamina I und der äußeren Schicht der Lamina II exprimiert, während sein Rezeptor, der Gastrin-releasing-Peptid-Rezeptor

(GRPR), im Hinterhorn des Rückenmarks lokalisiert ist (26, 34). Durch die Bindung an GRPR, löst das Gastrin-releasing-Peptid eine Kratzreaktion aus (33, 34, 40).

Auch andere neuronale Rezeptoren, insbesondere der Rezeptor des natriuretischen Peptides vom B-Typ (BNP), sind an der Übertragung von Juckreizsignalen im Rückenmark beteiligt (34, 40). BNP löst über die Bindung an seinen transmembranen-natriuretischen-Peptidrezeptor-A (NPRA) eine Juckreiz Symptomatik aus (34, 39, 40).

Damit wurde bestätigt, dass Juckreiz assoziierte spezifische zentrale Bahnen existieren, welche über die oberflächliche Schicht des Dorsalhorns zum Gehirn aufsteigen (34, 40). Sowohl die GRP-GRPR- als auch die BNP-NPRA-Bindung sind an dem Prozess der zentralen Pruritus Entstehung im Rückenmark involviert (34, 40). Zu Beginn werden die sekundären Neuronen, die sich im Dorsalhorn des Rückenmarks befinden und NPRA exprimieren, durch Glutamat und BNP aktiviert, welche von primären sensorischen Neuronen freigesetzt werden (34, 40). Folglich beginnen die sekundären Neuronen, GRP zu sezernieren, wodurch die GRPRs eines dritten Neurons im Rückenmark aktiviert werden, und schließlich ein Gefühl von Juckreiz hervorgerufen wird (34, 39, 40).

Die Sensation von Juckreiz kann also direkt im Dorsalhorn des Rückenmarks entstehen oder durch C-Fasern aus der Peripherie hierhin weitergeleitet werden (26). Über den Tractus spinothalamicus (STT) erfolgt die Weiterleitung ins Gehirn, wobei histaminerg- und nicht-histaminerg ausgelöster Juckreiz nie die gleichen STT-Neuronen aktivieren (26). Man geht daher von separaten STT-Bahnen aus (26). Die Signale steigen über kontralaterale spinothalamische Trakte zu den Lamina-Kernen des Thalamus auf und werden schließlich zum somatosensorischen und cingulären Cortex übergeleitet (29, 33). Darüber hinaus zeigen bildgebende Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomographie oder die Magnetresonanztomographie, dass Juckreiz eine Kombination von charakteristischen Aktivitäten in diversen Hirnregionen auslöst (33). Darunter zeigen der bereits erwähnte somatosensorische Cortex sowie der cinguläre und präfrontale Cortex, die Amygdala und das limbische System, welche an der emotionalen Verarbeitung und Belohnung beteiligt sind, sowie prämotorische und motorische Areale des Gehirns aber auch der insulare Cortex, ein Areal für Bewertung und Selbstwahrnehmung, Aktivitäten (33).

2.4. Juckreizbedingte Dysästhesien

Unter mechanischen Juckreiz-Dysästhesien versteht man abnormale sensorische Zustände, welche mit einer erheblichen Juckreizsymptomatik einhergehen (12, 45). Bislang wurde diesen sensorischen Phänomenen nur wenig Aufmerksamkeit geschenkt (12, 45). Die Mechanismen hinter den Symptomen Juckreiz und Schmerz weisen einige Ähnlichkeiten auf, so ähneln auch die Juckreiz-Dysästhesien, Alloknesie und Hyperknesie den schmerzassoziierten Phänomenen Allodynie und Hyperalgesie, welche unter anderem bei neuropathischen Schmerzzuständen auftreten (12, 45).

2.4.1. Alloknesie

Unter dem in der Schmerzmedizin etablierten Begriff Allodynie versteht man, dass normalerweise nicht schmerzhaft Reize als schmerzhaft empfunden werden (46). Alloknesie das Juckreiz-Analogon zur Allodynie beschreibt somit einen Zustand, bei dem normalerweise nicht juckende Reize ein Gefühl von Juckreiz hervorrufen (12, 45). Hierbei handelt es sich um leichte Hautreize, wie zum Beispiel das Reiben der eigenen Kleidung an der Epidermis (19, 45). Alloknesie tritt bei einigen klinischen Erkrankungen, welche mit Juckreiz einhergehen auf und beeinträchtigt die Lebensqualität der Patient*innen wesentlich (12, 45).

2.4.2. Hyperknesie

Im Vergleich dazu handelt es sich bei der Hyperknesie um das juckreizbezogene Analogon zum nozizeptiven Zustand der Hyperalgesie (12, 45). Die Hyperalgesie beschreibt eine verstärkte Schmerzreaktion bei einem ohnehin schmerzhaften Reiz (12, 45, 47). Demnach beschreibt die Hyperknesie eine verstärkte Juckreizreaktion bezüglich des Ausmaßes und/oder der Dauer auf einen auch typischerweise pruritogenen Reiz (12, 45, 47).

2.4.3. Mechanismus

In Anbetracht der Ähnlichkeiten zwischen Juckreiz- und Schmerz-Dysästhesien geht man von vergleichbaren zugrundeliegenden Mechanismen dieser aus (12, 45). Typischerweise treten experimentell induzierte Alloknesie und Hyperknesie im

Bereich der Juckreizprovokation und im Hautareal unmittelbar um die Provokationsstelle auf (12, 45).

Prinzipiell sind zwei potenziell überlappende Sensibilisierungsprozesse für das Auftreten von Alloknese und Hyperknese entscheidend (12). Zum einen die zentrale Sensibilisierung bzw. die Sensibilisierung der spinalen Neuronen, zum anderem die periphere Sensibilisierung und damit die Sensibilisierung der peripheren Neuronen (12). Im Falle der zentralen Juckreizsensibilisierung reagieren prurizeptive Neuronen des spinothalamischen Trakts (STT) stärker auf den normalen Input von prurizeptiven primären Neuronen (12). Zudem konvergieren mechanosensitive Signale, die normalerweise mit leichter Berührung bei der Alloknese oder leichtem Juckreiz bei der Hyperknese verbunden sind, verstärkt auf die prurizeptiven STT-Neuronen (12).

Die analogen Schmerzphänomene, Allodynie und Hyperalgesie beruhen ebenfalls auf der Sensibilisierung von Neuronen des spinothalamischen Trakts (12, 45). Bei langanhaltendem Schmerz und Juckreiz können jedoch auch zusätzliche oder andere Mechanismen beteiligt sein, die auf peripherer Sensibilisierung, Enthemmung und supraspinalen Veränderungen beruhen (12).

Starke Hinweise auf die enge Assoziation zwischen juckreiz- und schmerzausgelösten Dysästhesien stammen von experimentellen psychophysischen Studien am Menschen (12). Wird beispielsweise ein konditionierter schmerzhafter Reiz wie eine intradermale Capsaicin-Injektion erneut an derselben Hautstelle appliziert, folgt eine verminderte Juckreizempfindlichkeit und ein geringeres Entwicklungspotential von Juckreiz Dysästhesien, lange nachdem der spontane Schmerz verschwunden ist (12, 45). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass bei den Sensibilisierungsprozessen dieselben neuronalen Substrate rekrutiert werden (12, 45).

2.5. Low-Level-Light/Laser-Therapie

Bereits in den frühen 1960er Jahren, wurde die Technologie der „Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation“, besser bekannt als „Laser“ entwickelt. (48, 49) Im Jahr 1960 wurde der Rubinlaser und kurz darauf, im Jahr 1961 der Helium-Neon-Laser konstruiert, und baldig im medizinischen Bereich eingesetzt. (48) Der

ungarische Arzt Endre Mester, ein Pionier der Lasermedizin konnte in seinen Studien beweisen, dass eine Laser Applikation den Haarwuchs, sowie die Wundheilung bei Mäusen anregt. Folglich wendete Mester seine Erkenntnisse am Menschen an und nutzte Laser zur Behandlung von nicht heilenden Geschwüren. (48)

Trotz der anfänglichen Bedenken hinsichtlich der Auswirkungen auf den menschlichen Organismus, kam die zunächst ausschließlich in der Industrie verwendete Technologie des Laserlichts auch in der Medizin zum Einsatz. (49, 50) Bei der Low-Level-Light-Therapie (LLLT) handelt es sich um eine nebenwirkungsarme und nichtinvasive Behandlungsmethode mit breit gefächertem Anwendungsspektrum, welche mittlerweile bei diversen Erkrankungen therapeutisch eingesetzt wird. (1, 47, 51) Aktuell findet die LLLT vor allem bei der Reduktion von Entzündungen, der Förderung der Geweberegeneration und Wundheilung sowie der Schmerzlinderung gebrauch (47, 48, 52)

Im Zuge der LLLT wird Gewebe mit geringen Dosen an rotem und nahinfrarotem Licht bestrahlt. (48) Die Bezeichnung "low-level-light" Therapie basiert auf den im Vergleich zu anderen Lasertherapien verwendeten geringen Energiedichten des Lichts. (48) Ursprünglich ging man davon aus, dass bei der LLLT kohärentes Laserlicht benötigt wird, doch inzwischen haben sich nichtkohärente Lichtquellen wie Leuchtdioden (LED) als ebenso effizient erwiesen. (1, 47, 48) Obwohl die LLLT inzwischen zur Behandlung einer Vielzahl von Beschwerden etabliert ist, hat sie sich bisher nicht durchgesetzt, da die zugrundeliegenden molekularen und zellulären Wirkmechanismen nach wie vor nicht vollständig beschrieben sind. (1, 47, 48)

2.5.1. Mechanismen der LLLT

Bis heute hat sich die LLLT noch nicht allgemein durchgesetzt, was vor allem an der Unvollständigkeit der grundlegenden biochemischen Mechanismen liegt (1). Aus Beobachtungen diverser Studien geht jedoch hervor, dass die LLLT ein breites Spektrum an Wirkungen auf molekularer, zellulärer und Gewebeebene aufweist (1, 47, 48, 52).

Im Gegensatz zu anderen in der Medizin bereits etablierten Laserverfahren, basiert die LLLT nicht auf einem ablativen oder thermischen Mechanismus, sondern auf

einem photochemischen Mechanismus, welcher mit der Photosynthese vergleichbar ist (52). Grundsätzlich beruht der Wirkungsmechanismus der LLLT auf der intrazellulären Absorption von rotem bzw. NIR-Licht, wodurch insbesondere Mitochondrien stimuliert und schließlich die Produktion von Adenosintriphosphat (ATP) erhöht wird (48). Darüber hinaus bewirkt die Behandlung mit rotem bzw. NIR-Licht eine Modulation der reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und die Induktion von Transkriptionsfaktoren (48).

Demnach induziert die LLLT eine photochemische Reaktion in den behandelten Zellen (48, 50). Es handelt sich hierbei um einen Prozess, der als Photobiomodulation bezeichnet wird (48, 50). Prinzipiell müssen Photonen von elektronischen Absorptionsbanden, die zu molekularen Photoakzeptoren oder Chromophoren gehören, absorbiert werden, damit sichtbares Licht geringer Leistung eine Wirkung auf ein lebendes biologisches System zeigt (52).

Als Chromophor bezeichnet man ein Molekül bzw. einen Teil eines Moleküls, dessen Aufgabe es ist, der Verbindung in der es enthalten ist, eine bestimmte Farbe zu verleihen (52). Sobald ein Lichtphoton von einem Chromophor der behandelten Zellen absorbiert wird, wird ein Elektron des Chromophors angeregt und springt von einer niederenergetischen Umlaufbahn auf eine höherenergetische Umlaufbahn (48). Schließlich kann die dabei gespeicherte Energie für verschiedenste zelluläre Aufgaben genutzt werden (48).

Man geht davon aus, dass die Wirkungen von PBMT auf eine Steigerung des oxidativen Stoffwechsels in den Mitochondrien zurückzuführen sind (53), da Chromophore, die in den Mitochondrien lokalisiert sind, als die ursprüngliche Zielstruktur der LLLT gelten (1), da eine Bestrahlung von Gewebe mit Licht einen Anstieg der mitochondrialen Produkte ATP und NADH bedingt, sowie zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch führt (48).

Von den vier, in Mitochondrien identifizierten membrangebundenen Komplexen scheint Komplex IV, auch bekannt als Cytochrom-c-Oxidase (CCO), das entscheidende Chromophor der zellulären Antwort auf LLLT zu sein (48). CCO ist ein Transmembrankomplex, bestehend aus zwei Kupfer Zentren und zwei Häm-Eisen-Zentren, welcher bevorzugt Licht im NIR-Bereich absorbiert und eine wichtige Komponente der respiratorischen Elektronentransportkette darstellt (1, 48). Die

Elektronentransportkette leitet Elektronen durch eine Reihe von Transmembrankomplexen bis zum endgültigen Elektronenakzeptor (48). Im Zuge dessen, wird ein Protonengradient aufgebaut, welcher zur ATP-Produktion genutzt wird (1). Die LLLT bedingt somit eine erhöhte ATP-Produktion, sowie einen erhöhten Elektronentransport, wobei die genaue Art und Weise, in der Licht den Transmembran-Proteinkomplex (CCO) beeinflusst noch nicht beschrieben ist (44, 48). Die in Studien bisher führende Hypothese besagt, dass Photonen das hemmende Stickoxid der CCO abspalten, wodurch ein beschleunigter Elektronentransport und somit ein Anstieg des mitochondrialen Membranpotenzials und der ATP-Produktion erfolgen (1).

Was nach der Lichtabsorption der Photonen geschieht, ist noch nicht vollständig geklärt, da offenbar viele Signalwege über reaktive die Sauerstoffspezies, cAMP, NO und Ca^{2+} -aktiviert werden, was wiederum zur Aktivierung von Transkriptionsfaktoren führt (1).

Der Einfluss von LLLT auf die Elektronentransportkette geht jedoch weit über die Erhöhung der zellulären ATP-Produktion hinaus. Sauerstoff fungiert als letzter Elektronenakzeptor in der Elektronentransportkette und wird dabei in Wasser umgewandelt (48, 52). Ein Teil des Sauerstoffs, der verstoffwechselt wird, erzeugt als natürliches Nebenprodukt die reaktive Sauerstoffspezies (ROS) (48, 52). ROS sind chemisch aktive Moleküle, die eine wichtige Rolle bei der Zellsignalisierung, der Regulierung des Zellzyklus, der Aktivierung von Enzymen und der Nukleinsäure- und Proteinsynthese spielen (48). Da die LLLT den Stoffwechsel von Sauerstoff fördert, wird auch die ROS-Produktion positiv beeinflusst (48, 52). Durch die Veränderungen des zellulären Redox-Zustandes werden mehrere Transkriptionsfaktoren aktiviert, der wichtigste ist hierbei der Nuklearfaktor B (NF-B) (52). Die aktivierten Transkriptionsfaktoren führen zu einer verstärkten Expression von stimulierenden und schützenden Genen (1, 42, 48). Diese stehen höchstwahrscheinlich im Zusammenhang mit der zellulären Proliferation, Migration und der Produktion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren (48). Stammzellen und Immunzellen scheinen besonders empfindlich auf LLLT zu reagieren (1, 48). Durch die Behandlung mit rotem oder NIR-Licht wird die Proliferation, Reifung und Motilität von Fibroblasten gesteigert und die Produktion des „Basic Fibroblast Growth Factors“ erhöht (48). Außerdem werden Lymphozyten aktiviert und zur schnelleren

Proliferation angeregt (44). Auch Epithelzellen werden beweglicher, wodurch die Wundheilung gefördert wird (48). Unter den vielen Effekten hat sich zudem gezeigt, dass die LLLT eine Vasodilatation bewirkt, indem sie eine Relaxation der glatten Muskulatur des Endothels auslöst (48). Die Vasodilatation erhöht die Verfügbarkeit von Sauerstoff der behandelten Zellen und ermöglicht einen größeren Einstrom von Immunzellen in das Gewebe (44).

Die oben beschriebenen Prozesse sind nur ein Teil der LLLT-bedingten zellulären Wirkungsweisen. Um die noch bestehenden Lücken der grundlegenden Mechanismen von LLLT zu schließen, bedarf es noch weiterer Forschung (1).

2.5.2. Lichtquellen

Welche Lichtquellen für die LLLT genutzt werden sollen, ist nach wie vor ein großer Diskussionspunkt (44). Aktuell steht die Wahl zwischen Lasern und LEDs, wobei in den meisten LLLT-Geräten LEDs benutzt werden (1,44). Anfänglich wurden meist Helium-Neon-Laser verwendet, welche Licht mit einer Wellenlänge von 632,8 nm emittieren. Heutzutage haben Halbleiterdiodenlaser wie Galliumarsenid-Laser an Popularität gewonnen (48). Aktuell werden Lichtquellen mit geringer Leistung, wie Laser oder LED bevorzugt verwendet (1, 48). Aufgrund der geringen Leistung verursacht die Behandlung keinen offensichtlichen Temperaturanstieg im behandelten Gewebe und somit auch keine signifikante Veränderung der groben Gewebestruktur (1, 54). Ursprünglich ging man davon aus, dass die Kohärenz des Laserlichts entscheidend ist, um die therapeutischen Effekte der LLLT zu erzielen (48). Diese Annahme wurde aber durch den Einsatz von LEDs, die nicht-kohärentes Licht über einen größeren Wellenlängenbereich als Laser emittieren in Frage gestellt (48). Mittlerweile haben sich nichtkohärente Lichtquellen wie Leuchtdioden (LED) als ebenso effizient wie Laser zur Förderung der Photobiomodulation (PBM) erwiesen (1, 55). Ob ein erheblicher Unterschied zwischen dem kohärenten, monochromen Laserlicht und dem nicht kohärenten LED-Licht mit größerer Bandbreite besteht bleibt ungeklärt (48).

2.5.3. Dosimetrie

Eine weitere wichtige Komponente, die bei der LLLT zu beachten ist, sind die optischen Eigenschaften des zu behandelnden Gewebes (44,48). Man orientiert

sich an dem "optischen Fenster" von Gewebe, in dem die effektive Gewebedurchdringung von Licht maximiert wird (52). Der Wellenlängenbereich des optischen Fensters erstreckt sich ungefähr von 600 nm bis 1070 nm, folglich nutzt man bei der LLLT Wellenlängen in diesem Spektrum (48, 52). In der Regel werden Wellenlängen im Bereich von 600-700 nm zur Behandlung von oberflächlichem Gewebe verwendet, wohingegen längere Wellenlängen im Bereich von 780-950 nm, weiter eindringen und zur Behandlung von tieferliegenden Geweben verwendet werden (44, 48). Wellenlängen im Bereich von 700-770 nm haben sich als biochemisch wenig wirksam erwiesen und kommen daher nicht zum Einsatz. (48)

Die angewendete Ausgangsleistung liegt bei 1 mW bis zu 500 mW, jedoch kann diese je nach Anwendung variieren (1). Beobachtungen zufolge hängt die Wirksamkeit der LLLT stark von der verwendeten Energie und Leistungsdichte ab (1, 48). Für beide dieser Parameter sind obere und untere Schwellenwerte, zwischen denen die LLLT eine positive Wirkung aufweist, definiert (48). Außerhalb dieser Schwellenwerte ist das Licht entweder zu schwach und zeigt keine Wirksamkeit, oder zu stark, wodurch es zu schädlichen Auswirkungen kommen kann (48).

Aufgrund der großen Anzahl zusammenhängender Parameter gilt die Dosimetrie der LLLT als kompliziert (1). Die Reaktion auf LLLT ändert sich mit der Wellenlänge, der Bestrahlungsstärke, der Zeit, den Impulsen, der Kohärenz und der Polarisation des Lichts (48). Diese beträchtliche Komplexität hat dazu geführt, dass die Wahl der Parameter oft von der persönlichen Erfahrung des Anwenders abhängig ist (48).

2.5.4. Biphasisches Ansprechen der Dosis

Bei zu geringer Bestrahlungsstärke oder zu kurzer Bestrahlungszeit erfolgt keine Reaktion auf die LLLT-Behandlung (48). Im Gegensatz dazu kann eine zu hohe Bestrahlungsstärke oder zu lange Bestrahlungszeit eine Hemmung der erwünschten Reaktion bedingen (48). Diese Dosisreaktion wird häufig mit der biphasischen Dosis-Wirkungs-Kurve, die auch als Hormesis bekannt ist verglichen (1, 48). Diese biphasische Reaktion folgt dem "Arndt-Schulz-Gesetz", welches auf der im Jahre 1887 veröffentlichten Arbeit von Hugo Schulz beruht, die zeigte, dass verschiedene Toxine in niedrigen Dosen eine stimulierende Wirkung auf den Hefestoffwechsel ausüben (1, 48). Später entwickelte er gemeinsam mit Rudolph

Arndt das „Arndt-Schulz-Gesetz“, welches besagt, dass schwache Reize die Aktivität einer Reaktion gering beschleunigen, stärkere Reize sie weiter erhöhen, aber sobald ein Höhepunkt erreicht wird, ein noch stärkerer Reiz die Aktivität unterdrückt (48). Diese Erkenntnis ist heute besser bekannt unter dem Begriff "Hormesis", der 1943 zum ersten Mal erwähnt wurde, und in der Folgezeit mehrfach in der LLLT-Forschung diskutiert wurde (48).

3. Methodik

Die zentrale Hypothese der Studie lautet: „Die Low-Level-Light-Therapie reduziert bei gesunden Proband*innen histamininduzierten Juckreiz.“ Diese Auffassung ist von besonderer Relevanz, da die Low-Level-Light-Therapie (LLLT) mittlerweile in verschiedenen Bereichen der Medizin gut etabliert ist.

Grundsätzlich handelt es sich bei der LLLT um eine klinische Anwendung von Licht mit Wellenlängen im Bereich von 600 bis 1100 nm. Indikationen für die LLLT sind unter anderem eine Verbesserung der Wundheilung und der Geweberegeneration, der Narbenbildung und der Durchblutung (1, 56). Darüber hinaus gewinnt die LLLT auch im Bereich der Schmerztherapie an Bedeutung. Einige klinische Studien lieferten bereits überzeugende Ergebnisse bezüglich der schmerzlindernden Wirkung der Low-Level-Light-Therapie. Da pathophysiologisch gesehen das Symptom Juckreiz auf einem ähnlichen Mechanismus wie das Symptom Schmerz beruht, stellt sich nun die Frage, ob die LLLT auch einen juckreizlindernden Effekt bewirkt (8). Die besagte Hypothese soll durch eine klinische Studie basierend auf einem prospektiv, randomisierten, doppelt-verblindeten, Schein-kontrollierten Design widerlegt werden.

3.1. Proband*innenrekrutierung und Aufklärung

Die Rekrutierung der Proband*innen erfolgte mittels Aushangs an schwarzen Brettern der ÖH an der KF-Uni Graz (Hauptgebäude, Resowi, Wall-Gebäude).

Die Proband*innen wurden mündlich befragt, ob sie gleichzeitig an einer anderen Studie teilnehmen oder ob eine erforderliche Zeitspanne seit der Teilnahme an einer anderen Studie verstrichen ist. Dies bestätigten sie mit ihrer Unterschrift.

Die Aufklärung erfolgte durch eine*n an der Studie beteiligte*n Facharzt*ärztin für Anästhesiologie und Intensivmedizin. Hierauf erfolgte die Einwilligung durch die Unterfertigung eines schriftlichen Aufklärungsbogens.

3.2. Einschlusskriterien

In die Studie wurden gesunde Proband*innen im Alter von 18-60 Jahren, die nach ausführlicher Aufklärung zur Mitwirkung bereit sind, eingeschlossen.

3.3. Ausschlusskriterien

Proband*innen durften nicht an der Studie teilnehmen, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien vorlag:

- Eine bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Histamin
- Das anamnestische Vorliegen von Hautkrankheiten
- Schwangerschaft
- Epilepsie
- Bekannte Neuropathien im Untersuchungsgebiet

3.4. Randomisierung / Verblindung

An welcher Seite die LLLT bzw. Scheinbehandlung vollzogen wurde, konnte mittels computergenerierter Zufallsliste (www.randomizer.at) bestimmt werden. Die Behandlung wurde durch eine in der weiteren Studiendurchführung nicht involvierte Person durchgeführt.

Die Verblindung der Proband*innen, bezüglich der Bestrahlungsseite, erfolgte durch eine audiovisuelle Abschirmung (Schwimmbrille mit geschwärzten Gläsern, Gehörschutz). Zusätzlich hatten die Untersuchenden keinen Zugang zur Randomisierungsliste und befanden sich während der Bestrahlung nicht im gleichen Raum. Somit waren auch sie bezüglich der Bestrahlungsseite verblindet.

3.5. Juckreizmodelle

Alle in die Studie eingeschlossene Proband*innen durchliefen das Histamin-Juckreizmodell. Dazu wurde Histamin auf den beiden Unterarmen appliziert.

3.5.1. Histamin Modell

Hier entsprach die Methodik dem von Darsow et al. beschriebenen Modell (57). Nach dem Auftragen eines Tropfens Histamingel (1% Histamin-Dihydrochlorid in 2,5% Methylcellulose) wurde die Haut mit Hilfe von herkömmlichen Blutlanzetten, wie sie in der Allergiediagnostik üblich sind, oberflächlich punktiert (57). Die Applikation wurde immer von demselben Studienmitarbeiter durchgeführt, um die Variabilität in der Applikationstechnik zu minimieren.

3.5.2. Mucuna-pruriens-Modell

Die Pflanzenhaare der *Mucuna pruriens* (afrikanische Juckbohne) sind ein etabliertes Modell, um einen histamin-unabhängigen Juckreiz zu induzieren. Die in der Studie angewandte Methodik entsprach dem von Papoiu et al. beschriebenen Modell. Mittels Hansaplaststreifen wurde ein Areal von 2x2cm umklebt, um ein Ausbreiten der Pflanzenhaare auf die umliegende Haut zu vermeiden. In diesem Hautareal wurden 40 bis 45 Fäden, welche zuvor unter dem Mikroskop gezählt wurden, mit einer Mikropinzette aufgebracht und 45 Sekunden lang sanft eingerieben (38).

3.6. Low-Level-Light-Bestrahlung

Die Applikation von LLLT erfolgte für 12 Minuten mittels Repuls 7 (Repuls Lichtmedizintechnik GmbH, Wien). Es handelt sich dabei um ein Medizinprodukt der Klasse IIb. Es wurde gepulstes Rotlicht einer Wellenlänge von 640 nm appliziert. Die Intensität beträgt 175 mW/cm^2 , was einer Leistungsdichte von 4.100 mW entspricht. Die Pulsfrequenz war auf 2,5 Hz eingestellt.

Das Gerät wurde mittels eines Distanzrings, 7cm von der Haut entfernt positioniert.

Die Scheinbehandlung wurde mit dem gleichen Gerät und dem gleichen Distanzring durchgeführt, ohne dass diese aktiviert wurden.

3.7. Ablauf

Die Testpersonen durchliefen zwei Juckreizmodelle. Zu diesem Zweck wurden die beiden Unterarminnenflächen in jeweils zwei Untersuchungsareale unterteilt. Das Histamin-Modell wurde auf die beiden oberen Areale aufgetragen, das *Mucuna-pruriens*-Modell wurde nach einer Stunde Pause auf die beiden unteren Areale aufgetragen. Unmittelbar nach der Anwendung des ersten Juckreizmodells wurde eine Baseline-Messung durchgeführt. Die Person, die auch für die Randomisierung verantwortlich war, positionierte zwei identische LLLT-Geräte (Repuls7, Repuls Lichtmedizintechnik GmbH, Wien, Österreich) gleichzeitig mit einem 7 cm langen Ring in direktem Kontakt mit der Haut. Nach dem Randomisierungsverfahren blieb ein LLLT-Gerät ausgeschaltet, während zur gleichen Zeit der andere Juckreizbereich mit dem aktiven Gerät behandelt wurde.

3.8. Parameter

3.8.1. Intensität des Juckreizes

Die Intensität des Juckreizes wurde mittels einer visuellen Analogskala (0-100), auf welche die Proband*innen zuvor eingeschult wurden, erfasst.

3.8.2. Flareareal

Im Anschluss wurde die Größe des Flareareals photographisch und thermographisch über ein Wärmebildsystem erfasst. Die Kalkulation der Größe des Flareareals erfolgt mittels der ImageJ Software (National Institutes of Health, Bethesda, USA; ImageJ is in the public domain and can be downloaded from the ImageJ website: <http://rsb.info.nih.gov/ij>).

3.8.3. Hauttemperatur

Die Hauttemperatur wurde im Zentrum des Flareareals mittels einer CorpuLs C3 Einmal-Temperatursonde gemessen.

3.8.4. Alloknesie

Es folgte die Erfassung der Alloknesiedistanz mittels eines Wattestabs, mit welchem die Haut entlang von 8 radialen Bahnen in einer Reihe von kurzen Strichen gestreichelt wurde. Das Streicheln beginnt 10 cm von der Einstichstelle entfernt und wurde in Richtung der Einstichstelle fortgesetzt, bis die Testperson ein Gefühl von Juckreiz während des Streichens meldet oder bis die Striche bis auf 1 cm an die Einstichstelle heranreichten (57). Die acht Messungen wurden gemittelt.

3.8.5. Hyperknesie

Es folgte die Erfassung der Hyperknesie mit Hilfe eines von-Frey-Filaments. Dies wurde ebenso 10 cm von der Einstichstelle entfernt zentripetal entlang von 8 radialen Linien in 0,5 cm Abständen angesetzt bis die Testperson ein Gefühl von vermehrtem Juckreiz meldete oder bis die Striche bis auf 1 cm an die Einstichstelle heranreichten. Die Proband*innen wurden angewiesen, das anfängliche Stechen zu ignorieren und nur das Ausmaß des auftretenden Juckreizes zu beurteilen. Die acht Messungen wurden gemittelt (57).

3.8.6. Zeitliche Abfolge

Die Einhaltung der zeitlichen Abfolge wurde durch eine Stoppuhr mit vorprogrammierten Signalen koordiniert.

3.9. Statistik

3.9.1. Sample Size

Die Fallzahlberechnung wurde basierend auf folgenden Annahmen durchgeführt: In der Publikation von Arendt-Nielsen et al. wurde Juckreizstärke mit 32.9 ± 5.6 ermittelt. Eine Reduktion von mehr als 15% wurde als klinisch relevant definiert. Das Signifikanzniveau alpha wurde mit 0.05 definiert, beta mit 0.1. Daraus ergibt sich für einen 2-seitigen T-Test mit verbundenen Stichproben eine minimal benötigte Stichprobengröße von 15 Proband*innen. Die Berechnung der Stichprobengröße wurde mit G*Power 3.1.9.5 durchgeführt (58).

3.9.2. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte - abhängig von der Verteilung - mittels 2-seitigem T-Test für abhängige Stichproben oder Wilcoxon Test. Das Signifikanzniveau alpha wurde mit 0.05 definiert.

3.10. Datenschutz

Die Daten wurden ausschließlich durch Studienärzt*innen und deren Mitarbeiter*innen erhoben. Nur diese hatten Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen die Proband*innen namentlich genannt wurden. Die erhobenen Daten wurden kodiert aufgezeichnet und anschließend anonymisiert. Weiters wurden die Daten passwortgeschützt elektronisch gespeichert und sind nur autorisierten Personen zugänglich.

3.11. Risiko/Nutzeneinschätzung

3.11.1. Risiken

Die intrakutane Histamin-Applikation ist ein in der Allergiediagnostik routinemäßiges eingesetztes Verfahren. Dort wird Histamin als „Positivkontrolle“ verwendet. Risiken

der Histamin-Anwendung allein sind in der Literatur nicht zu finden. Allerdings zeigen Daten, dass das Risiko für systemische Nebenwirkungen bei intrakutanen Allergietests bei 0.008% liegt (59). Da hierbei eine Reihe von Allergenen gleichzeitig mit der Histamingabe untersucht werden, darf man davon ausgehen, dass das isolierte Risiko von Histamin deutlich darunter liegt. Die LLLT-Bestrahlung wird in der Literatur als nebenwirkungsfrei beschrieben (1, 2, 3, 6).

Die Applikation wurde durch Fachärzt*innen für Anästhesiologie und Intensivmedizin in Räumlichkeiten mit Möglichkeiten für Monitoring und Notfallversorgung durchgeführt.

3.11.2. Nutzen

Für die Proband*innen war kein direkter positiver Effekt zu erwarten. Die von der vorgelegten Studie erwarteten Erkenntnisse sind von hoher Relevanz für die Beurteilung des medizinischen Nutzens der LLLT-Anwendung in der Juckreiztherapie, da derartige, quantitative Aussagen bisher in der Literatur nicht verfügbar sind. Damit ist zu erwarten, dass diese Studie einen wesentlichen Beitrag für eine fundierte therapeutische Empfehlung bieten kann.

3.11.3. Bewertung von Nutzen und Risiken

Ein gesundheitliches Risiko für die teilnehmenden Proband*innen ist nach heutigem Kenntnisstand faktisch auszuschließen: In der Literatur werden keine unerwünschten Wirkungen beschrieben. Somit ist bei kurzer einmaliger Anwendung innerhalb der Studie ein Risiko durch die LLLT-Bestrahlung nach heutigem Kenntnisstand nicht zu erwarten (5).

Hinsichtlich der Histamin-Applikation treten vorübergehend Juckreiz und leichte Hautrötungen (zu Studienzwecken beabsichtigt) auf. Diese bleiben lokal auf das Areal der Anwendung der Histamin-Applikation beschränkt und können bis zu 2,5 h anhalten. Die Menge des zu Studienzwecken eingesetzten Wirkstoffes ist in Zusammenschau mit den lt. Arzneimittelcodex zulässigen (d.h. wesentlich höheren) therapeutischen Dosierungen und den Erfahrungen aus der langjährigen klinischen Routineanwendung entsprechend den zugelassenen Indikationen als unbedenklich einzuschätzen.

4. Ergebnisse

Im April und Mai 2022 wurden 17 Proband*innen (8 weiblich und 9 männlich) auf ihre Eignung geprüft und in die Studie aufgenommen. Die demografischen Daten der Patient*innen sind in Tabelle 1 dargestellt. Alle Teilnehmer*innen waren Kaukasier und entsprachen nach der Fitzpatrick-Klassifikation dem Hauttyp 3. Alle Teilnehmer*innen schlossen die Studie ab, ohne vom Protokoll abzuweichen.

Die Ergebnisse der Messungen werden in Tabelle 2 bzw. den Abbildungen 1-3 präsentiert.

In keiner der Behandlungsgruppen wurden von den Teilnehmern Nebenwirkungen oder unerwünschte Ereignisse gemeldet.

	Mean ± SD	Minimum	Maximum
Alter	32,5±12,9	19	61
Größe	175,8±10,3	161	195
Gewicht	71,8±15,4	50	105

Tabelle 1: Demographische Daten der Studienteilnehmer*innen

	LLLT	Sham	p-Value
Histamin VAS	30,5±15,0	16,6±11,7	0,00000
Histamin Temperatur	2,3±8,7	0,2±0,3	0,36731
Histamin Flare	0,35±0,22	0,17±0,08	0,00044
Histamin Alloknesie	0,86±0,36	0,08±0,13	0,00027
Histamin Hyperknesie	0,60±0,50	-0,06± 0,30	0,00006
Mucuna VAS	7,5±10,6	6,8±7,0	0,60616
Mucuna Alloknesie	0,21± 0,23	0,19±0,16	0,75774
Mucuna Hyerknesie	0,10±0,16	0,22±0,18	0,07960

Tabelle 2: Ergebnisse der Untersuchungen, dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung. Die Werte entsprechen der Differenz zwischen den Messungen vor und nach der Low-Level-Light-Therapie bzw. der Scheinbehandlung im Histamin- bzw. Mucuna-pruriens-Modell.

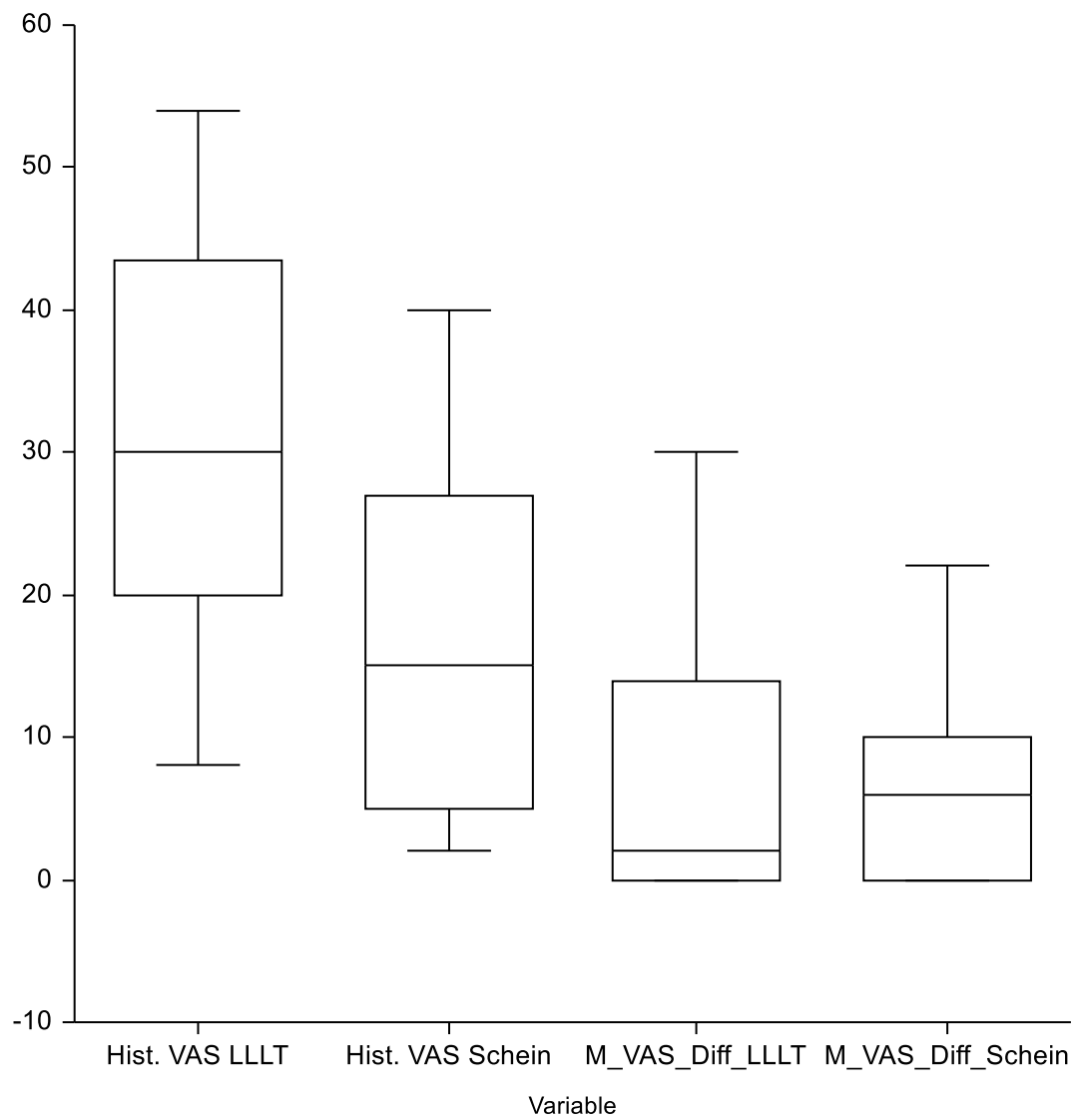


Abbildung 1: Box-Plot-Diagramm für VAS-Werte. Die Plots zeigen jeweils die Differenz zwischen den Messungen vor und nach der Low-Level-Light- bzw. der Scheinbehandlung im Histamin- bzw. Mucuna-pruriens-Modell.

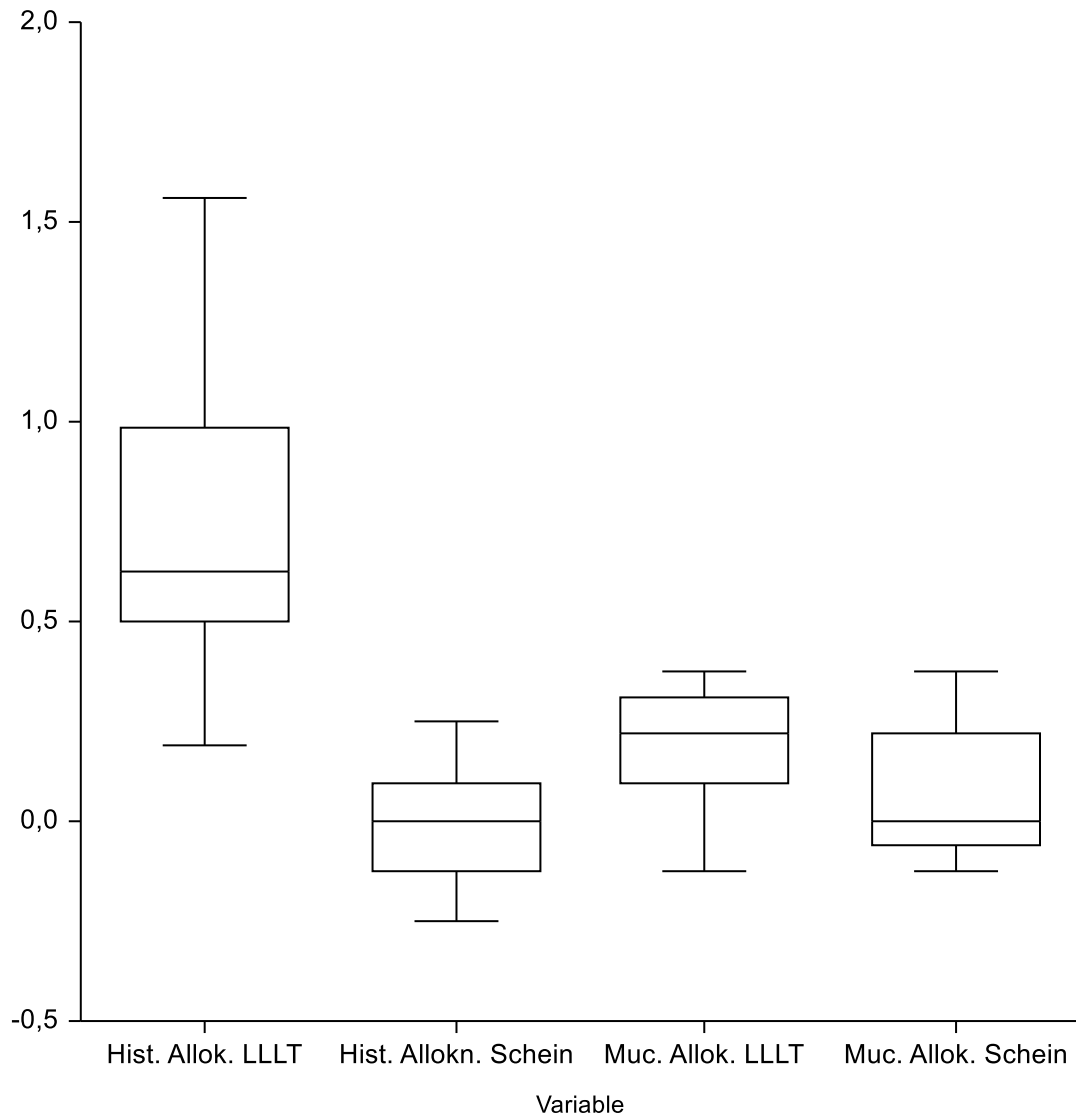


Abbildung 2: Box-Plot-Diagramm für Alloknesie. Die Plots zeigen jeweils die Differenz zwischen den Messungen vor und nach der Low-Level-Light- bzw. der Scheinbehandlung im Histamin- bzw. Mucuna-pruriens-Modell.

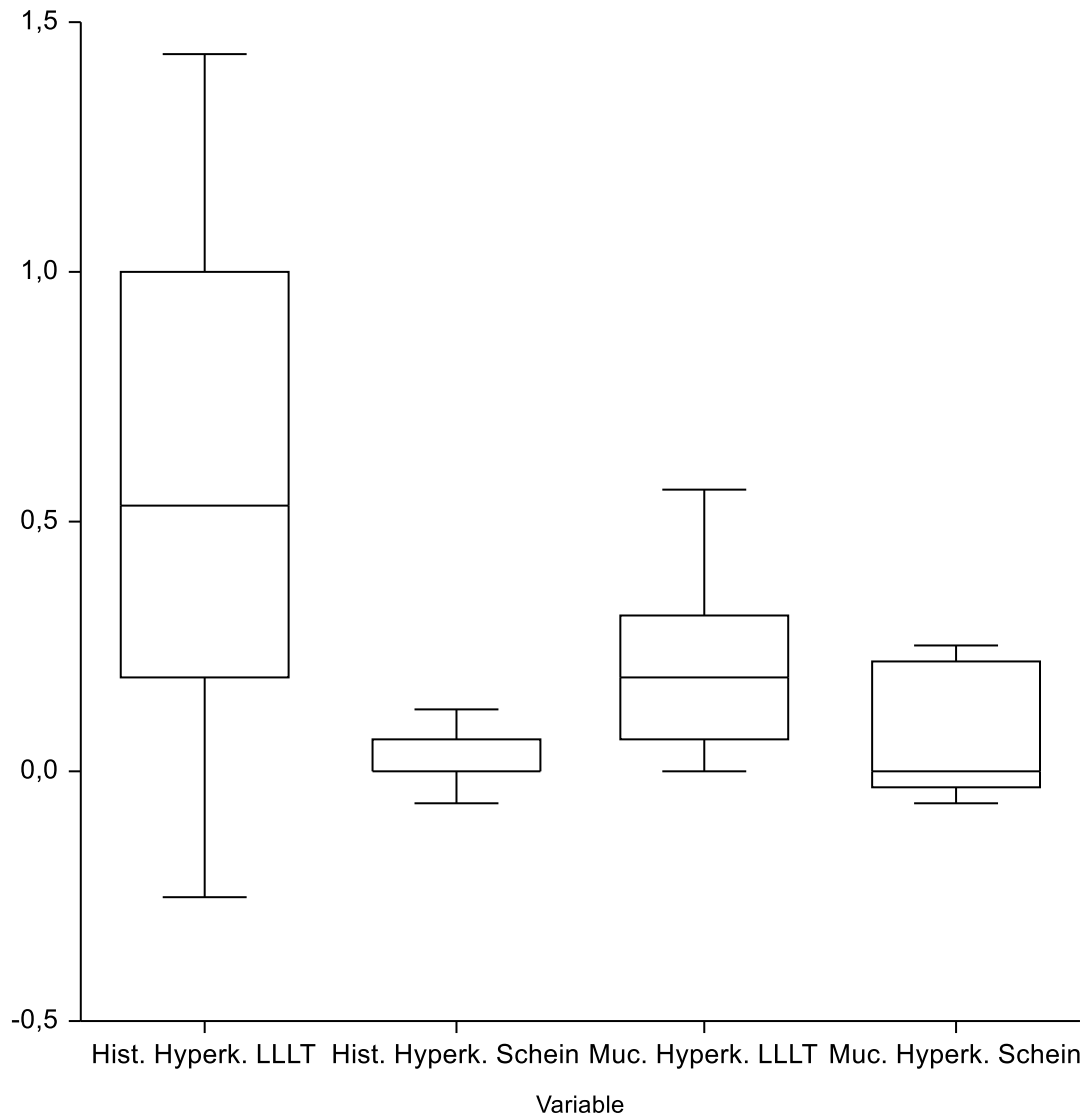


Abbildung 3: Box-Plot-Diagramm für Hyperknesie. Die Plots zeigen jeweils die Differenz zwischen den Messungen vor und nach der Low-Level-Light bzw. der Scheinbehandlung im Histamin- bzw. Mucuna-pruriens-Modell.

5. Diskussion

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser durchgeführten Studie eine signifikante Wirkung von LLLT auf den Histamin-induzierten Pruritus, im Gegensatz dazu konnte die LLLT-Wirkung auf histaminunabhängigen Pruritus keine signifikanten Ergebnisse zeigen. Eine pruritusreduzierende Wirkung von LLLT wurde bereits von de Oliveira et al. gezeigt, wenn auch nur anhand einer kleinen Fallserie von Verbrennungsopfern - hypothetische Überlegungen zu dieser antipruritogenen Wirkung wurden in dieser Fallserie jedoch nicht angestellt (60).

In mehreren Studien wird eine potenzielle Beeinflussung der Histaminausschüttung durch LLLT diskutiert, was eine mögliche Erklärung für die juckreizreduzierende Wirkung bieten könnte. Im Rahmen eines Tierexperiments wurde eine signifikante Beeinflussung der durch Histamin induzierten Ödeme im Vergleich zur Kontrollgruppe durch LLLT gezeigt, (61) was gut mit der wiederholt nachgewiesenen Lichtempfindlichkeit von Mastzellen übereinstimmt (62). Es ist jedoch anzumerken, dass Ödeme, die durch andere entzündungsinduzierende Substanzen (Serotonin und Bradykinin) ausgelöst wurden, ebenfalls eine Verringerung der Größe aufwiesen. Von Bedeutung könnte auch die Abhängigkeit der LLLT-Wirkung vom Zustand der Mastzellaktivierung sein (62, 63, 64). So wurde eine Erhöhung der aktivierten Mastzellen in der Inflammations- und Proliferationsphase gezeigt, während sich die Mastzellzahl in der Remodellierungsphase durch die Applikation von LLLT reduzierte (65).

Die Beeinflussung des Flareareals durch LLLT war in der Histamingruppe verglichen mit der Kontrollgruppe in einem signifikanten Ausmaß gegeben. Histaminunabhängiger Juckreiz, wie in unserer Untersuchung durch die Applikation von *Mucuna pruriens* induziert, wird in erster Linie durch eine Subpopulation mechano-hitzeempfindlicher/polymodaler C-Fasern vermittelt, welche kein für den histamininduzierten Juckreiz charakteristisches Flareareal produzieren, (16) was sich in unserer Untersuchung auch so bestätigte.

Weiters konnten wir eine Verringerung der Hyperknesie und des Alloknese-Areals durch die Bestrahlung mit LLLT feststellen. Eine bereits an einem menschlichen Schmerzmodell durchgeführte Studie zeigte eine Verringerung der Hyperästhesie und Allodynie als Surrogatparameter der peripheren und zentralen Sensibilisierung

durch LLLT (2). Juckreiz-assoziierte Dysästhesien, wie mechanische Alloknese und Hyperknese ähneln auffallend den Dysästhesien, die bei verschiedenen experimentellen und klinischen Schmerzzuständen häufig auftreten. Es wird vermutet, dass bei den Sensibilisierungsprozessen die gleichen neuronalen Substrate rekrutiert werden. Der Input von niederschweligen Mechanorezeptoren zu sensibilisierten nozizeptiven und prurizeptiven Projektionsneuronen im Tractus spinothalamicus ist wahrscheinlich für die Allodynie bzw. Alloknese verantwortlich (12, 13).

Nichtsdestotrotz geht die Studie mit Limitationen einher, die in der klinischen Anwendung beachtet werden müssen. In diesem Modell wurden ausschließlich gesunde Proband*innen behandelt, wodurch sich die Mechanismen der LLLT sehr gut aufzeigen ließen. Ob sich diese Ergebnisse aber auch auf die klinische Behandlung von Patient*innen, welche an Juckreiz leiden, anwenden lassen, bleibt offen. Weiters wurde die einmalige LLLT-Anwendung untersucht. In der klinischen Behandlung von Juckreiz wären vermutlich wiederholte Bestrahlungen notwendig, um den erwünschten Effekt zu erzielen. Daher braucht es weitere Studien und Anwendungskonzepte, um die LLLT im klinischen Gebrauch zur Behandlung von Juckreiz zu etablieren.

6. Schlussfolgerung und Zukunftsaussichten

Unsere Daten belegen die Wirksamkeit von LLLT als nichtmedikamentöses Verfahren, das bei der Behandlung von Juckreiz sinnvoll sein könnte. Wenn wir das Auftreten einer Alloknesie bzw. einer Dysknesie in Analogie zu Allodynie und Dysästhesie als Zeichen einer zentralen Sensibilisierung sehen, die in erster Linie bei chronischen Prozessen auftritt, ist auch zu vermuten, dass dieses Verfahren bei chronischem Juckreiz eingesetzt werden könnte. Weitere Studien zur Behandlung von akutem und chronischem Juckreiz vor allem im klinischen Setting sind vielversprechend.

7. Limitationen

Die Ergebnisse unserer Studie wurden im Zusammenhang mit unserer Studienpopulation interpretiert. Um den zugrundeliegenden Mechanismus zu bewerten, umfasste das Studiendesign eine Population mit minimalen Störfaktoren, die im Falle einer klinischen Diagnose immer vorhanden sind. Daher haben wir gesunde Proband*innen einbezogen, die keine Begleitmedikation oder mit Juckreiz zusammenhängende Diagnose hatten. Aus diesem Grund sollten Annahmen für den klinischen Bereich nur mit Vorsicht getroffen werden.

Der histaminabhängige Juckreiz kann den Nachteil haben, dass sich insbesondere bei der Injektion von Histamin das induzierte Reaktionsverhältnis zwischen Nozizeption und Pruritus weg vom Juckreiz und hin zu einer eher nozizeptiven Empfindung verschiebt, die durch Brennen und Stechen gekennzeichnet ist (58).

8. Literaturverzeichnis

1. de Freitas LF, Hamblin MR. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron*. 2016;22(3).
2. Lang-Ilievich K, Winter R, Rumpold-Seitlinger G, Schicho K, Dorn C, Klivinyi C, et al. The Effect of Low-Level Light Therapy on Capsaicin-Induced Peripheral and Central Sensitization in Healthy Volunteers: A Double-Blinded, Randomized, Sham-Controlled Trial. *Pain Ther*. 2020.
3. Hertz H, Busch C, Raeven P, Bezard G, El-Martó S, Busch D, et al. Der Repuls@-Tiefenstrahler als zusätzliche Therapieoption bei Patienten mit Schulterbeschwerden. 2012:2-9.
4. de Freitas LF, Hamblin MR. Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy. *IEEE Journal of selected topics in quantum electronics*. 2016;22(3):348-64.
5. Hoseinpour Jajarm H, Asadi R, Bardideh E, Shafae H, Khazaei Y, Emadzadeh M. The effects of photodynamic and low-level laser therapy for treatment of oral lichen planus-A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018;23:254-60.
6. Codreanu F, Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Guénard L, Rancé F, Kanny G, et al. The risk of systemic reactions to skin prick-tests using food allergens: CICBAA data and literature review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2006;38(2):52-4.
7. Langella LG, Casalechi HL, Tomazoni SS, Johnson DS, Albertini R, Pallotta RC, et al. Photobiomodulation therapy (PBMT) on acute pain and inflammation in patients who underwent total hip arthroplasty—a randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lasers in medical science*. 2018;33(9):1933-40.
8. Esper MA, Nicolau RA, Arisawa EA. The effect of two phototherapy protocols on pain control in orthodontic procedure—a preliminary clinical study. *Lasers Med Sci*. 2011;26(5):657-63.
9. Lima ACG, Fernandes GA, Gonzaga IC, de Barros Araújo R, de Oliveira RA, Nicolau RA. Low-level laser and light-emitting diode therapy for pain control in hyperglycemic and normoglycemic patients who underwent coronary bypass surgery with internal mammary artery grafts: a randomized, double-blind study with follow-up. *Photomedicine and laser surgery*. 2016;34(6):244-51.
10. Leal-Junior EC, Johnson DS, Saltmarche A, Demchak T. Adjunctive use of combination of super-pulsed laser and light-emitting diodes phototherapy on nonspecific knee pain: double-blinded randomized placebo-controlled trial. *Lasers Med Sci*. 2014;29(6):1839-47.
11. Rosa AC, Fantozzi R. The role of histamine in neurogenic inflammation. *Br J Pharmacol*. 2013;170(1):38-45.
12. Andersen HH, Akiyama T, Nattkemper LA, van Laarhoven A, Elberling J, Yosipovitch G, et al. Alloknesis and hyperknesis-mechanisms, assessment methodology, and clinical implications of itch sensitization. *Pain*. 2018;159(7):1185-97.
13. Andersen HH, Elberling J, Sølvesten H, Yosipovitch G, Arendt-Nielsen L. Nonhistaminergic and mechanical itch sensitization in atopic dermatitis. *Pain*. 2017;158(9):1780-91.
14. Lang-Ilievich K, Winter R, Rumpold-Seitlinger G, Schicho K, Dorn C, Klivinyi C, et al. The Effect of Low-Level Light Therapy on Capsaicin-Induced Peripheral and Central

Sensitization in Healthy Volunteers: A Double-Blinded, Randomized, Sham-Controlled Trial. *Pain Ther.* 2020;9(2):717-26.

15. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, Jones EA, Libretto SE, Szepietowski JC, et al. Itch: scratching more than the surface. *Qjm.* 2003;96(1):7-26.
16. Yuan T, Li J, Shen L, Zhang W, Wang T, Xu Y, et al. Assessment of Itch and Pain in Animal Models and Human Subjects. *Adv Exp Med Biol.* 2016;904:1-22.
17. Cevikbas F, Lerner EA. Physiology and Pathophysiology of Itch. *Physiol Rev.* 2020;100(3):945-82.
18. Sikand P, Shimada SG, Green BG, LaMotte RH. Sensory responses to injection and punctate application of capsaicin and histamine to the skin. *Pain.* 2011;152(11):2485-94.
19. Simone DA, Alreja M, LaMotte RH. Psychophysical studies of the itch sensation and itchy skin ("alloknesis") produced by intracutaneous injection of histamine. *Somatosens Mot Res.* 1991;8(3):271-9.
20. Johanek LM, Meyer RA, Hartke T, Hobelmann JG, Maine DN, LaMotte RH, et al. Psychophysical and physiological evidence for parallel afferent pathways mediating the sensation of itch. *J Neurosci.* 2007;27(28):7490-7.
21. Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, Handwerker HO, Torebjörk HE. Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci.* 1997;17(20):8003-8.
22. Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Skov PS, et al. Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin. *J Neurosci.* 2003;23(15):6176-80.
23. Jutel M, Akdis M, Akdis CA. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(12):1786-800.
24. Lieberman P. The basics of histamine biology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;106(2 Suppl):S2-5.
25. Criado PR, Criado RF, Maruta CW, Machado Filho C. Histamine, histamine receptors and antihistamines: new concepts. *An Bras Dermatol.* 2010;85(2):195-210.
26. Römhild LM. Wirkung von Methylprednisolonaceponat auf experimentell erzeugte Juckreizformen [Dissertation]: Freie Universität Berlin; 2018.
27. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(5):1185-96.
28. Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. *Physiol Rev.* 2008;88(3):1183-241.
29. Shim WS, Oh U. Histamine-induced itch and its relationship with pain. *Mol Pain.* 2008;4:29.
30. Siiskonen H, Harvima I. Mast Cells and Sensory Nerves Contribute to Neurogenic Inflammation and Pruritus in Chronic Skin Inflammation. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:422.
31. Obara I, Telezhkin V, Alrashdi I, Chazot PL. Histamine, histamine receptors, and neuropathic pain relief. *Br J Pharmacol.* 2020;177(3):580-99.
32. Parsons ME, Ganellin CR. Histamine and its receptors. *Br J Pharmacol.* 2006;147 Suppl 1(Suppl 1):S127-35.
33. Dong X, Dong X. Peripheral and Central Mechanisms of Itch. *Neuron.* 2018;98(3):482-94.
34. Song J, Xian D, Yang L, Xiong X, Lai R, Zhong J. Pruritus: Progress toward Pathogenesis and Treatment. *Biomed Res Int.* 2018;2018:9625936.
35. SHELLEY WB, ARTHUR RP. Studies on Cowhage (*Mucuna Pruriens*) and Its Pruritogenic Proteinase, Mucunain. *AMA Archives of Dermatology.* 1955;72(5):399-406.

36. Reddy VB, Iuga AO, Shimada SG, LaMotte RH, Lerner EA. Cowhage-evoked itch is mediated by a novel cysteine protease: a ligand of protease-activated receptors. *J Neurosci*. 2008;28(17):4331-5.
37. Namer B, Carr R, Johaneck LM, Schmelz M, Handwerker HO, Ringkamp M. Separate peripheral pathways for pruritus in man. *J Neurophysiol*. 2008;100(4):2062-9.
38. Papoiu AD, Tey HL, Coghill RC, Wang H, Yosipovitch G. Cowhage-induced itch as an experimental model for pruritus. A comparative study with histamine-induced itch. *PLoS One*. 2011;6(3):e17786.
39. Green D, Dong X. The cell biology of acute itch. *J Cell Biol*. 2016;213(2):155-61.
40. Ständer S, Weisshaar E, Steinhof M, Luger TA, Metzke D. [Pruritus--pathophysiology, clinical features and therapy--an overview]. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2003;1(2):105-18.
41. Jovanović M. Current concepts of pathophysiology, epidemiology and classification of pruritus. *Srp Arh Celok Lek*. 2014;142(1-2):106-12.
42. Kwatra SG. Breaking the Itch-Scratch Cycle in Prurigo Nodularis. *N Engl J Med*. 2020;382(8):757-8.
43. Liu Y, Liu J, Li M, Dai S, Liang J, Ji W. The effect of kinin B1 receptor on chronic itching sensitization. *Mol Pain*. 2015;11:70.
44. Andoh T, Nagasawa T, Satoh M, Kuraishi Y. Substance P induction of itch-associated response mediated by cutaneous NK1 tachykinin receptors in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;286(3):1140-5.
45. Andersen HH, Elberling J, Arendt-Nielsen L. Human surrogate models of histaminergic and non-histaminergic itch. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(7):771-7.
46. Sandkühler J. Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol Rev*. 2009;89(2):707-58.
47. Avci P, Gupta A, Sadasivam M, Vecchio D, Pam Z, Pam N, et al. Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing, restoring. *Semin Cutan Med Surg*. 2013;32(1):41-52.
48. Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang YY, Carroll JD, Hamblin MR. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann Biomed Eng*. 2012;40(2):516-33.
49. Gaus H. Grundlagen der Low-Level-Lasertherapie. *Schmerzmedizin*. 2021;37(3):62-9.
50. Anders JJ, Lanzafame RJ, Arany PR. Low-level light/laser therapy versus photobiomodulation therapy. *Photomed Laser Surg*. 2015;33(4):183-4.
51. Baltzer A, Stosch D, Seidel F, Ostapczuk M. Low-Level-Lasertherapie. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2017;76(9):806-12.
52. Huang YY, Chen AC, Carroll JD, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy. *Dose Response*. 2009;7(4):358-83.
53. Kilík R, Lakyová L, Sabo J, Kruzliak P, Lacjaková K, Vasilenko T, et al. Effect of equal daily doses achieved by different power densities of low-level laser therapy at 635 nm on open skin wound healing in normal and diabetic rats. *Biomed Res Int*. 2014;2014:269253.
54. Caruso-Davis MK, Guillot TS, Podichetty VK, Mashtalir N, Dhurandhar NV, Dubuisson O, et al. Efficacy of low-level laser therapy for body contouring and spot fat reduction. *Obes Surg*. 2011;21(6):722-9.
55. Chaves ME, Araújo AR, Piancastelli AC, Pinotti M. Effects of low-power light therapy on wound healing: LASER x LED. *An Bras Dermatol*. 2014;89(4):616-23.
56. Hamblin MR, Demidova TN, editors. Mechanisms of low level light therapy. Mechanisms for low-light therapy; 2006: International Society for Optics and Photonics.

57. Darsow U, Ring J, Scharein E, Bromm B. Correlations between histamine-induced wheal, flare and itch. *Arch Dermatol Res.* 1996;288(8):436-41.
58. Sikand P, Shimada SG, Green BG, LaMotte RH. Similar itch and nociceptive sensations evoked by punctate cutaneous application of capsaicin, histamine and cowhage. *Pain.* 2009;144(1-2):66-75.
59. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods.* 2009;41(4):1149-60.
60. de Oliveira RA, Boson LLB, Portela SMM, Filho A, de Oliveira Santiago D. Low-intensity LED therapy (658 nm) on burn healing: a series of cases. *Lasers Med Sci.* 2018;33(4):729-35.
61. de Souza Costa M, de Brito TV, de Oliveira SB, Souza Brauna Id, Neto JCRM, Teles RHG, et al. Photobiomodulation exerts anti-inflammatory effects on the vascular and cellular phases of experimental inflammatory models. *Lasers in Medical Science.* 2022;37(1):563-71.
62. Bayat M, Vasheghani MM, Razavie N, Jalili MR. Effects of low-level laser therapy on mast cell number and degranulation in third-degree burns of rats. *J Rehabil Res Dev.* 2008;45(6):931-8.
63. Khoshvaghti A, Zibamanzarmofrad M, Bayat M. Effect of low-level treatment with an 80-Hz pulsed infrared diode laser on mast-cell numbers and degranulation in a rat model of third-degree burn. *Photomed Laser Surg.* 2011;29(9):597-604.
64. Guhl S, Stefaniak R, Strathmann M, Babina M, Piazena H, Henz BM, et al. Bivalent effect of UV light on human skin mast cells-low-level mediator release at baseline but potent suppression upon mast cell triggering. *J Invest Dermatol.* 2005;124(2):453-6.
65. Vasheghani MM, Bayat M, Rezaei F, Bayat A, Karimipour M. Effect of low-level laser therapy on mast cells in second-degree burns in rats. *Photomed Laser Surg.* 2008;26(1):1-5.